

А. Ю. АСАНОВ, Н. С. ДЕМИКОВА, С. А. МОРОЗОВ

# ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Под редакцией А. Ю. АСАНОВА

*Допущено*

*Учебно-методическим объединением по специальностям педагогического образования в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальностям: 031900 — Специальная психология, 031500 — Тифлопедагогика, 031600 — Сурдопедагогика, 031700 — Олигофренопедагогика, 031800 — Логопедия*

Москва

  
ACADEMA  
2003

УДК 159.922(075.8)

ББК 28.04я73

А90

Издательская программа «Специальная педагогика и специальная психология»  
для педагогических вузов и колледжей

Руководитель программы — доктор педагогических наук,  
профессор *Н. М. Назарова*

Авторы:

*А. Ю. Асанов, Н. С. Демикова, С. А. Морозов*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научного  
центра здоровья детей РАМН *И. Л. Брин*;  
действительный член Академии педагогических и социальных наук,  
доктор психологических наук, профессор *В. Г. Петрова*

**Асанов А. Ю. и др.**

А90 **Основы генетики и наследственные нарушения разви-  
тия у детей: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведе-  
ний / А. Ю. Асанов, Н. С. Демикова, С. А. Морозов; Под ред.  
А. Ю. Асанова. — М.: Издательский центр «Академия», 2003. —  
224 с.**

ISBN 5-7695-0966-X

В учебном пособии раскрываются основные положения общей и меди-  
цинской генетики. Подробно рассмотрены биологические основы наслед-  
ственности человека, цитогенетические и молекулярно-генетические ме-  
ханизмы генетических процессов, в том числе причины возникновения  
наследственной и ненаследственной изменчивости. Представлены совре-  
менные данные о причинах возникновения наследственных болезней, при-  
водящих к развитию умственной отсталости, аутизма и девиантного пове-  
дения у детей. Специальный раздел посвящен наследственно обусловлен-  
ным формам нарушений умственного и физического развития детей.

Может быть полезно специалистам в области коррекционной педагоги-  
ки и специальной психологии.

УДК 159.922(075.8)

ББК 28.04я73

ISBN 5-7695-0966-X

© Асанов А. Ю., Демикова Н. С., Морозов С. А., 2003  
© Издательский центр «Академия», 2003

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Благодаря выдающимся достижениям генетики человека в последние 10 лет раскрыты или близки к пониманию механизмы генетического контроля таких свойств личности человека как память, способности и склонности к обучению, лидерству, другим особенностям поведения, агрессивности и к целому спектру психических заболеваний и нарушений, проявляющихся субклиническими отклонениями в процессах воспитания или обучения.

Медицинская генетика и молекулярная медицина привносят существенный вклад в изучение этиологии и патогенеза аномалий развития у детей. На основе их достижений разрабатываются и внедряются методы лечения, профилактики и медико-педагогической абилитации и коррекции детей с хромосомными болезнями, синдромальной патологией, наследственными нарушениями обмена веществ, приводящих к развитию умственной отсталости, поражению органов зрения или слуха, опорно-двигательного аппарата.

Одной из основных задач дефектологии является помощь в раскрытии личностных качеств ребенка, ограниченных тем или иным заболеванием. Личность такого ребенка, как и всякого человеческого существа, формируется за счет генетической программы, полученной от родителей и среды, в которой он воспитывается. Поскольку в фокусе работы дефектолога находятся дети с определенными отклонениями в развитии, то средовая часть формирования личности должна быть особенно индивидуализирована и ориентирована на уникальность генетической конституции каждого ребенка.

Дефектолог, чтобы стать опытным педагогом, должен знать основы генетики, это безусловно, повысит его педагогическое мастерство, и он на более высоком профессиональном уровне сможет проводить коррекцию патологических черт личности и способствовать формированию адаптированного к обществу индивида.

Предлагаемое учебное пособие «Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей» раскрывает те грани предмета,

которые необходимы дефектологу для работы с детьми. Естественно, что это только пособие, общий ориентир для дальнейшего глубокого освоения предмета. А чтобы стать классным специалистом, студенту необходимо использовать медико-педагогическую литературу, посвященную особенностям преподавания и воспитания детей с наследственными отклонениями в развитии. Это обусловлено тем, что педагог-дефектолог является одновременно медицински ориентированным специалистом.

Учебное пособие написано в строгом соответствии с требованиями государственного образовательного стандарта «Основы генетики» для студентов дефектологических факультетов вузов страны. Логика и преемственность содержания различных разделов, историчность и современность материала отвечают потребностям преподавания предмета на высоком уровне.

Книга написана в академическом стиле, иллюстрирована схемами, рисунками и фотографиями.

*Н. П. Бочков*

Академик РАМН *Н. П. Бочков*



## ОТ АВТОРОВ

Практика обучения студентов дефектологических факультетов свидетельствует о значительных различиях в уровне их довузовской подготовки по курсу «Основы генетики». Объективной причиной этого служит то обстоятельство, что часть студентов — выпускники медицинских училищ и колледжей; другие, и их большинство, имеют основные знания по генетике в пределах школьного курса биологии; для третьих — дефектологическое образование является вторым высшим образованием, получаемым, как правило, после окончания педагогического вуза.

Настоящее учебное пособие написано с учетом разного уровня подготовленности студенческой аудитории к усвоению знаний в области генетики. В его основу положена книга этих же авторов «Материалы к изучению курса “Основы генетики”» (1992).

В учебном пособии рассмотрен широкий круг вопросов: от описания строения и функционирования клеток и их органелл до клинических особенностей наследственных болезней.

Учебное пособие открывает глава «Биологические основы наследственности человека», в которой подробно изложены современные данные о гаметогенезе, ранних этапах эмбрионального развития человека, а также о подготовке женского организма к беременности, позволяющие понять причины возникновения некоторых наследственных болезней и предупредить их.

В соответствии с требованиями государственного образовательного стандарта значительное место в тексте учебного пособия занимают разделы, посвященные формальной генетике человека. Подробно описаны клинико-генеалогический метод и общая характеристика наследственных болезней, что должно способствовать эффективному и продуктивному использованию полученных знаний в профессиональной педагогической и воспитательной деятельности специалиста-дефектолога.

Впервые в издании подобного рода приведены данные о мутагенах внешней среды и «новых» классах наследственных болезней, проявляющихся умственной отсталостью и аномалиями поведения.

Некоторые разделы не относятся непосредственно к генетике. Тем не менее авторы считают, что они нужны как для понимания генетических закономерностей и целостного восприятия материала, так и для восполнения недостающих знаний и формирования научно обоснованных медико-биологических представлений, необходимых специалисту-дефектологу.

При чтении учебного пособия следует обратить внимание на то, что ключевые термины и понятия выделены полужирным шрифтом, а упомянутые впервые термины или понятия, содержание которых далее раскрывается (иногда в последующих разделах), — курсивом.

Книга включает в себя терминологический словарь. Для желающих более детально ознакомиться с какой-либо темой или вопросом приведен список рекомендуемой литературы.

Авторы надеются, что данное учебное пособие поможет студентам анализировать и решать проблемы, возникающие в процессе работы с аномальными детьми, учитывая их генетические особенности, без чего невозможны на уровне современных высоких требований научнообоснованная организация и проведение реабилитации и абилитации, а также профилактика тяжелых заболеваний у детей.

Авторы с благодарностью воспримут и учтут замечания, пожелания и рекомендации преподавателей вузов и студентов, изучающих курс дефектологических наук.

## ВВЕДЕНИЕ

Генетика человека и такие фундаментальные дисциплины, как анатомия, физиология, биохимия, составляют основу современной медицины.

Наследственность и изменчивость у человека являются предметом изучения генетики человека на всех уровнях его организации: молекулярном, клеточном, организменном, популяционном. Генетика человека своими успехами в значительной мере обязана медицинской генетике — науке, изучающей роль наследственности в патологии человека. Прикладной раздел медицинской генетики — это клиническая генетика, которая использует достижения медицинской генетики, генетики человека и общей генетики в решении клинических проблем, возникающих у конкретных пациентов или в их семьях. Благодаря взаимопроникновению идей, концепций и методов общая генетика, генетика человека и медицинская генетика в значительной степени обогатили друг друга, что в конечном счете способствовало тому, чтобы достижения науки реализовались в практической деятельности не только врача, но и педагога, психолога и дефектолога.

Основателем генетики как науки по праву считается великий чешский исследователь Грегор Мендель. Величайшей заслугой Менделя является разработанный им гибридологический метод анализа явлений наследования, позволивший ему открыть в 1866 г. корпускулярную природу наследственности.

Хронология важнейших открытий в области генетики человека и медицинской генетики приведена ниже.

### Важнейшие открытия в области генетики человека

Год	Научное открытие	Исследователи
1866	Корпускулярная наследственность. Законы наследования	Г Мендель
1876	Близнецовый метод	Ф. Гальтон
1900	Открытие менделирующих полиморфных признаков человека (групп крови системы АВ0)	К. Ландштейнер

Год	Научное открытие	Исследователи
1902	Биохимическая изменчивость человека Врожденные ошибки метаболизма	А. Гаррод
1903	Хромосома как носительница генов	В. Саттон и Т. Бовери
1910	Локализация генов человека на хромосоме	Е. Вильсон
1911	Хромосомная теория наследственности	Т. Г. Морган и др.
1927	Установление мутагенного действия рентгеновских лучей	Г. Меллер
1940	Концепция полиморфизма	Э. Форд
1947	Мобильные генетические элементы	Б. МакКлинток
1949	Открытие полового хроматина	М. Барр и Л. Бертрам
1953	Структура ДНК	Дж. Уотсон и Ф. Крик
1954	Роль инфекционных болезней в формировании генофонда человека	А. Эллисон
1955	Ферментный синтез РНК и ДНК	С. Очоа и А. Корнберг
1956	Установление числа хромосом у человека	Ж. Тио и А. Леван
1957	Установление роли гена в определении последовательности аминокислот в белковой молекуле	В. Ингрэм
1959	Хромосомная аберрация как причина врожденной аномалии у человека (синдром Дауна)	Ж. Лежен и др.
1959	Установление роли Y-хромосомы в определении пола у человека	Ч. Форд и П. Джекобс
1960	Приготовление хромосомных препаратов из лейкоцитов периферической крови	П. Мурхед
1961	Биохимический скрининг	Р. Гатри
1961	Открытие генетического кода	М. Ниренберг
1962	Неизбирательная инактивизация одной из X-хромосом у особей женского пола	Е. Бейтлер
1966	Дородовая диагностика хромосомных болезней	М. Стил и В. Брег
1970	Дифференциальное окрашивание хромосом	Т. Касперсон, А. Ф. Захаров
1970	Искусственно синтезированный ген	Х. Б. Корана

Год	Научное открытие	Исследователи
1978	Молекулярно-генетическая диагностика	Я. Кан
1983	Метод полимеразной цепной реакции	К Муллисон
1985	Метод ДНК-дактилоскопии	А. Джеффрис
1988	Однородительская <u>дисомия у человека</u>	Дж. Спенс и др.
1988	Патологическая анатомия генома человека как новая парадигма медицины	В. МакКьюсик
1989	Первые успешные попытки генотерапии наследственных и ненаследственных (опухоль и инфекции) заболеваний	А. Андерсон
1990	Геномный импринтинг и болезни импринтинга	Дж. Холл
1991	Болезни экспансии tandemных повторов	А. Веркерк и др.
1992	Классификация митохондриальных болезней	Д. Уоллес
1989— 1999	Расшифровка геномов многих организмов	
2002	Секвенирование генома человека	Результат международного сотрудничества

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что организм является результатом сложного взаимодействия генетической программы, унаследованной от родителей, и разнообразных, постоянно меняющихся условий внешней среды.

Генетическая программа, с одной стороны, передаваясь из поколения в поколение, обеспечивает воспроизведение типологических характеристик человека как представителя биологического вида и унаследование некоторых, в том числе и патологических, признаков родителей. С другой — создает каждый раз (на основе генетических явлений и закономерностей) уникальную в своей генотипической индивидуальности особь.

Многовековой опыт медицины убедительно свидетельствует об индивидуальном характере течения патологии. Именно в силу этого выдающийся русский терапевт М. Я. Мудров учил молодых врачей исходить из принципа «лечить не болезнь, а больного». Индивидуальный характер заболевания, проявляющийся в темпах развития болезни, интенсивности патологического процесса, специфичности его протекания, исходе заболевания и т. д., во многом обусловлен генетической уникальностью каждого человека, неповторимыми путями реализации генетической программы.

Каждое заболевание характеризуется наличием типических патологических процессов. Исследование генетического контроля некоторых типических патологических процессов выявило значимую роль генетической конституции в их развитии и реализации. Начало патологического процесса не всегда приводит к выраженному заболеванию, а лишь при определенных условиях переходит в развернутую форму. Возможность такого перехода обусловлена и неблагоприятными внешними (средовыми) условиями (переохлаждением, недоеданием, эмоциональным или психическим стрессом и др.), и генетической конституцией организма.

Наследственная информация, реализующаяся в процессе индивидуального развития организма, обеспечивает формирование всех признаков и свойств, но не как стабильных, неизменных по отношению к среде, а способных к определенной изменчивости. Размах возможной вариабельности ответов на любые воздействия генетически детерминирован. В генетической конституции организма заложена способность сохранять постоянство внутренней среды при колеблющихся внешних условиях. Значение наследственных факторов в поддержании гомеостаза организма заключается в том, что они определяют норму реакции на внешние воздействия. Под нормой реакции понимают границы возможных ответов при разных условиях среды. Эти границы определяются работой наследственного аппарата.

Значение генетики для медицины проявляется в возможности, а на современном этапе развития медицины и необходимости более полного понимания природы различных заболеваний и патологии в целом. Успехи в области генетики человека и медицинской генетики оказали большое влияние на многие разделы медицины. Для многих групп патологий кардинально меняются либо дополняются и уточняются представления и знания о роли генетических факторов в этиологии и патогенезе заболеваний.

Благодаря успехам медицинской науки и научно-техническим достижениям последних лет возрастает процент распознавания генетически обусловленной патологии в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Так, в странах с развитой системой здравоохранения генетические факторы обуславливают:

- 80 % умственной отсталости,
- 70 % врожденной слепоты;
- 50 % врожденной глухоты;
- 40—50 % спонтанных абортв и выкидышей;
- 20—30 % младенческой смертности.

Среди причин госпитализации детей в неспециализированные больницы наследственные болезни составляют от 20 до 40 % всех случаев. Другими словами, в среднем каждый четвертый ребенок, поступивший в больницу общего профиля, — это ребенок с на-

следственной патологией. Естественно, что среди детей с умственной отсталостью, тугоухостью, глухотой и потерей зрения больных с наследственными заболеваниями гораздо больше.

Роль медицинской генетики в системе медицинских наук становится тем более существенной в условиях значительных антропогенных изменений среды обитания человека и изменений популяционно-демографических характеристик населения.

Человечество сталкивается с новыми факторами среды, никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, испытывает все возрастающие нагрузки социального и экологического характера, в связи с чем становится более очевидной ранее скрытая генетическая изменчивость людей, проявляющаяся в виде новых форм патологии и широко распространенной патологии неинфекционной этиологии. Развитие радио- и телекоммуникаций, улучшение инфраструктуры мест обитания человека (например, развитие сети дорог), связанные с научно-техническим прогрессом, приводят к изменению брачной практики, распадам ранее изолированных популяций, существенным изменениям миграционных тенденций населения, что обуславливает значительное перераспределение генов (в том числе и патологических) и, следовательно, приводит к существенному изменению частоты наследственных и ненаследственных заболеваний в популяциях человека.

Развитие генетики, которая достигла в последние годы небывалых успехов, предопределяет рождение нового подхода к осмыслению не только медицинских, но и психологических, педагогических и других проблем, связанных с человеческим фактором. Предварительные результаты близнецовых и семейных исследований, направленных на изучение вклада генетических факторов в формирование свойств темперамента и некоторых личностных особенностей, сегодня подтверждаются результатами молекулярно-генетических исследований. Исследования генетического контроля некоторых нейромедиаторных систем мозга позволили обнаружить и идентифицировать генетические системы, формирующие основы и механизмы памяти, способствующие развитию аддиктивного или агрессивного поведения. Очевидно, что формирование у ребенка (как нормального, так и аномального) адекватного поведения, выработка определенных навыков, адаптация и процессы обучения должны проводиться на основе понимания причин, структуры дефектов и характера их взаимодействия с другими системами организма. Понимание проблем возникновения и становления аномалии у ребенка является предпосылкой успешного и квалифицированного педагогического воздействия.

# ГЛАВА I. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

## I.1. КЛЕТочНАЯ ТЕОРИЯ

Все живые организмы, за исключением вирусов\*, состоят из клеток. Клетки, чаще всего представленные микроскопическими образованиями, обладают всеми важнейшими жизненными свойствами: саморегуляцией, самовоспроизведением, единством структуры и функции, историческим развитием и т. д. В клетках постоянно происходят процессы обмена веществ и превращения энергии.

Наука, изучающая строение и функционирование клеток, называется **цитологией** (от греч. *kýtos* — клетка + *logos* — наука). Развитие и становление цитологии во многом определялось совершенствованием микроскопической техники, поскольку клетки трудно изучать невооруженным глазом.

В 1665 г. английский естествоиспытатель Р. Гук впервые сообщил о существовании клеток. Он рассматривал под усовершенствованным им микроскопом тонкие срезы пробки и обнаружил мелкие пустые поры и ячейки, которые назвал **клетками**. Строго говоря, в срезе пробки Р. Гук наблюдал мертвые клеточные стенки, лишённые наполнявшего их живого содержимого. Исследуя под микроскопом различные части других растений, в частности моркови, лопуха, папоротника, он обнаружил все тот же план строения, что и у пробки.

В 1677 г. М. Мальпиги сообщил о клеточном строении всех изученных им растений. Видный ученый XVII в. А. ван Левенгук, исследуя каплю воды под микроскопом, обнаружил простейшие одноклеточные организмы. Долгое время основным структурным компонентом клетки признавалась ее оболочка.

После того как в начале XIX в. произошло техническое улучшение качества линз, быстро возросло внимание к исследованиям с применением микроскопа. В 1825 г. чешский ученый Я. Пуркинье

---

\* Вирусы — это частицы, содержащие белки и нуклеиновые кислоты. Размеры вирусов сопоставимы с размерами белков и некоторых нуклеиновых кислот и значительно меньше размеров самых мелких клеток. Из-за их неспособности к самовоспроизведению без синтезирующего аппарата клетки-хозяина и малых размеров вирусы часто относят к разряду «неживого»



показал, что внутри клетки находится студенистое вещество, позднее названное **цитоплазмой**. Английский ботаник Р. Браун описал ядро клетки. Немецкий ботаник М. Шлейден в 1837 г. пришел к заключению, что все растительные клетки содержат ядра.

В 1839 г. немецкий зоолог Т. Шванн, обобщив собственные экспериментальные данные и результаты других ученых, сформулировал концепцию, известную в настоящее время как **клеточная теория**. Согласно клеточной теории: 1) клетка является основным элементом жизни; 2) любые организмы состоят из одной или многих клеток. Действительно, несмотря на колоссальное разнообразие живых существ, различающихся размером (см. табл. на с. 14), формой, средой обитания, способом передвижения, энергообеспечения и т. д., основу их морфофункциональной организации составляют клетки. Р. Вирхов в 1855 г. добавил к этим двум постулатам фундаментальное положение: «*Omnis cellula e cellulae*» — «*Всякая клетка от клетки*». Иными словами, третье положение клеточной теории гласит, что все клетки образуются только в результате деления других клеток. Современное содержание клеточной теории может быть кратко сформулировано следующим образом: ***основной структурной и функциональной единицей живых организмов является клетка.***

Клеточная теория является важнейшим достижением естествознания. Она сыграла выдающуюся роль в развитии не только биологии и медицины, но и многих других разделов науки о человеке.

Последующие успехи цитологии и цитогенетики были связаны с развитием и совершенствованием методов исследований. Центральная роль ядра в клеточном делении была доказана после изобретения метода окрашивания цитологических препаратов В. Флемингом в 1879 г. Совершенствование световых микроскопов позволило получать новые сведения о строении клетки и некоторых ее структур. Однако разрешающая способность светового микроскопа ограничена возможностью человеческого глаза, который может воспринимать раздельно две точки на расстоянии не менее чем 0,1 мм. При таком разрешении некоторые клеточные структуры не видны, а исследование других существенно затруднено.

Крупным шагом вперед оказалось изобретение в 30-х гг. электронного микроскопа В. Зворыкиным и фазовоконтрастного микроскопа Ф. Зернике. Увеличение в 100 тыс. раз, которое обеспечивает электронный микроскоп, позволяет изучать самые мелкие детали клеточных органелл. Современные достижения цитологии и цитогенетики связаны с развитием химических, физических методов и технологий (от рентгеноструктурного анализа до компьютерных баз данных).

В многоклеточных организмах каждая клетка специализирована для выполнения, как правило, одной из функций, необходимых для обеспечения жизнедеятельности организма в целом.

## Размеры некоторых биологических объектов

Наименование объекта	Размеры
Дерево (секвойя)	100 м
Кашалот	20 м
Человек	2 м
Взрослая мышь	100 мм
Типичный гриб	50 мкм
Амеба	100 мкм
Бактерия ( <i>Escherichia coli</i> )	2 мкм
Самая маленькая бактерия	100 нм
Самый большой вирус	300 нм
Самый маленький вирус	20 нм
Нервная клетка	До 2 м в длину
Большинство клеток эукариот (средние размеры)	10—20 мкм в диаметре
Диаметр ядра	5—10 мкм
Митохондрия	1 мкм
Конденсированная хромосома	200 нм
Рибосома	20 нм (диаметр)
Молекула ДНК	2 нм (толщина)
Аминокислота	0,5 нм (диаметр)
Атом водорода	0,1 нм (диаметр)

*Примечание* 1 метр = 100 сантиметров (см),

1 см =  $10^2$  м = 10 миллиметров (мм),

1 мм =  $10^3$  м =  $10^3$  микрометров (мкм),

1 мкм =  $10^6$  м =  $10^3$  нанометров (нм),

1 нм =  $10^9$  м =  $10^6$  мм

В сложных словах «санти» означает одну сотую часть, «милли» — одну тысячную, «микро» — одну миллионную, «нано» — одну миллиардную

В зависимости от выполняемой функции клетки могут значительно различаться как по размеру, форме, расположению в различных тканях и органах организма, так и по другим внешним и внутренним характеристикам.

Укажем основные виды специализации клеток многоклеточного организма Это.

восприятие внешних и внутренних раздражителей,

координация всех функций (клетки нервной и эндокринной системы),

движение и опора,

защита организма (клетки покровных тканей и иммунной системы),

получение питательных веществ или их синтез;

перенос питательных, биологически активных веществ, газов и т. п.,  
удаление продуктов распада,  
размножение.

## 1.2. СТРОЕНИЕ ЖИВОТНОЙ КЛЕТКИ. ОСНОВНЫЕ ОРГАНЕЛЛЫ И ИХ ФУНКЦИИ

Все живые организмы в зависимости от типа составляющих их клеток разделяют на *эукариоты* (клетки, имеющие ядро) и *прокариоты* (клетки, у которых оформленное ядро отсутствует). Из эукариотических клеток состоят самые разнообразные организмы высшие растения, грибы, одноклеточные амёбы и многоклеточные животные. Отдельные клетки из разных частей какого-либо высшего организма могут существенно различаться по форме, размерам и функциям. Однако, несмотря на различия, клетки как многоклеточных, так и одноклеточных организмов в принципе сходны по своему строению, а различия в деталях строения обусловлены их функциональной специализацией. Основными элементами всех клеток являются цитоплазма и ядро.

Любая клетка (рис. 1.1) содержит множество структурных единиц меньшего размера, называемых **органеллами**. Органеллы выполняют специфические функции, например вырабатывают энергию или участвуют в делении клетки. Органеллы окружены со всех сторон жидкой **цитоплазмой**, а сама клетка отграничена от окружающей среды липидно-белковой оболочкой, называемой **клеточной мембраной**. Через клеточную мембрану осуществляется активный и пассивный перенос различных веществ внутрь и наружу.

Цитоплазма животной клетки — сложно организованная система, представляющая собой основную массу клетки. Она состоит из коллоидного раствора белков и других органических веществ: 85 % этого раствора — вода, 10 % — белки и 5 % — другие соединения. По своей структуре цитоплазма неоднородна. В ней расположены пластинчатые структуры, или мембраны, которые образуют сложную систему разветвленных каналов. Это так называемая **эндоплазматическая сеть**, или **ретикулум**. Различают *гладкий эндоплазматический ретикулум* (ГЭР) и *шероховатый эндоплазматический ретикулум* (ШЭР). ГЭР представляет собой систему гладких внутриклеточных мембран; в этой органелле находятся ферменты, обезвреживающие ядовитые вещества (в частности, оксидазы). На мембранах ГЭР происходят синтез липидов и гидролитическое расщепление гликогена. ШЭР представляет собой систему внутриклеточных мембран с прикрепленными к ним многочисленными *рибосомами*, которые и придают вид шероховатости. Часть ШЭР на-

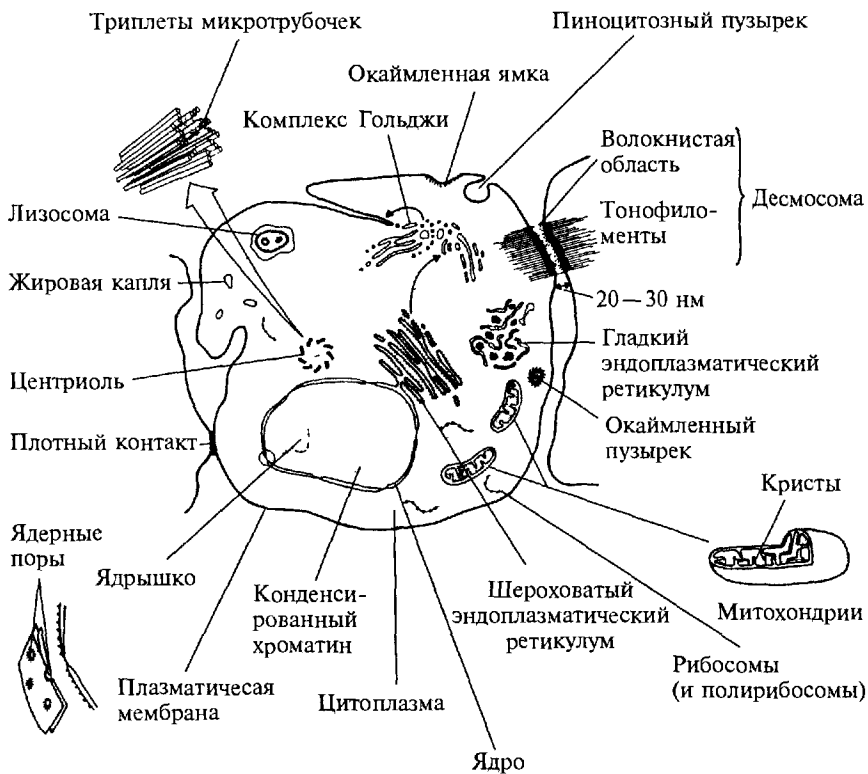


Рис 1.1. Строение животной клетки

ходится в прямом контакте с ядерной мембраной. На мембранах ШЭР синтезируются различные виды белков.

Дисковидные мембраны и связанные с ними многочисленные пузырьки представляют собой так называемый **комплекс Гольджи**. В нем происходит концентрация веществ, которые затем либо используются в клетке, либо секретируются во внеклеточную среду.

В **рибосоме**, представляющей собой сложную органеллу, осуществляется синтез белка. Рибосомы, расположенные на мембранах эндоплазматической сети (ШЭР) или свободно в цитоплазме. В их состав входят белки и *рибонуклеиновые кислоты* (РНК) примерно в равном количестве.

Палочковидные органеллы диаметром около 1 мкм и длиной около 7 мкм, носящие название **митохондрии**, имеют двойную мембрану. Пространство, ограниченное внутренней мембраной, называют митохондриальным матриксом. Он содержит рибосомы и митохондриальную кольцевую ДНК, специфические РНК, соли кальция и магния. В митохондриях за счет окислительно-восстановительных процессов вырабатывается энергия, которая накапливается в виде молекул аденозинтрифосфата (АТФ). Количество

митохондрий в одной клетке может достигать нескольких тысяч. Митохондрии способны к самовоспроизведению.

Органеллы в виде пузырьков, покрытые мембраной, **лизосомы**, содержат ферменты, расщепляющие белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды. Лизосомы являются «пищеварительной системой» клетки. В случае разрушения мембраны лизосомы могут переваривать и содержимое цитоплазмы клетки, происходит автолизис (самопереваривание).

Овальные тельца, ограниченные мембраной, **пероксисомы**, содержат ферменты окисления аминокислот и фермент каталазу, разрушающий перекись водорода ( $H_2O_2$ ). При метаболизме аминокислот образуется  $H_2O_2$ , которая является высокотоксичным соединением. Каталаза, таким образом, выполняет защитную функцию.

В центре клетки или рядом с ядром обычно располагается «клеточный центр» — **центросома**. Центросома состоит из двух *центриолей* и *центросферы* — особым образом организованного участка цитоплазмы. Центросома участвует в процессе деления клетки, создавая веретено деления.

**Ядро** клетки является носителем генетического материала и местом, где осуществляется его воспроизведение и функционирование. Оно имеет сложное строение, изменяющееся в процессе клеточного деления. Ядро состоит из кариоплазмы, нескольких *ядрышек* и ядерной оболочки. В кариоплазме содержатся обязательные элементы ядра — *хромосомы*. ДНК хромосом в ядре обычно находятся в комплексе с белками. Такие ДНК-белковые комплексы называются **хроматином** (от греч. *chrōmātos* — цвет, краска) по их способности хорошо окрашиваться красителями. В *интерфазных* клетках хроматин распределен по всему ядру или располагается в виде отдельных глыбок. Это обусловлено тем, что во время интерфазы хромосомы деконденсированы (раскручены) и представлены очень длинными нитями, которые служат матрицами для последующего синтеза белков. Они и составляют нити хроматина, максимальная конденсация которых происходит во время *митотического* деления клеток с образованием хромосом.

Ядро отграничено от цитоплазмы ядерной оболочкой. Ядерная оболочка состоит из двух слоев, разделенных перинуклеарным пространством. По всей поверхности ядерной оболочки равномерно распределены ядерные поры, через которые происходит перенос веществ как из ядра, так и в обратном направлении.

**Ядрышко** представляет собой область внутри ядра, являющуюся производной некоторых хромосом. В ней локализованы гены, кодирующие молекулы рибосомных РНК. Плотная центральная зона ядрышка содержит ДНК-белковые комплексы, и здесь происходит *транскрипция* генов рибосомных РНК. Ядро может содержать от одного до нескольких ядрышек.

Рассмотренные органеллы являются обязательными элементами клетки. В некоторых случаях в цитоплазме клетки выявляются различные включения. Они не являются обязательным компонентом, поскольку представляют различные продукты метаболизма (белки, жиры, пигментные зерна, кристаллы солей мочевой кислоты и т. п.) В случае необходимости эти вещества могут быть использованы самой клеткой или организмом либо выведены из организма.

### 1.3. ЯЙЦЕКЛЕТКА И СПЕРМАТОЗОИД

Яйцеклетка и сперматозоид являются высоко специализированными клетками организма, обеспечивающими передачу свойств и характеристик родительских организмов своему потомству. Таким образом, все, что человек наследует от своих родителей, заключено в яйцеклетке и сперматозоиде. Яйцеклетки и сперматозоиды развиваются из *первичных половых клеток* герменативной ткани, которая обособляется на самых ранних этапах эмбриогенеза. Процесс образования яйцеклеток (женских гамет) и сперматозоидов (мужских гамет) носит общее название — *гаметогенез*. В мужском организме сперматогенез происходит в мужских половых железах — семенниках, или яичках (*testis*); в женском организме яйцеклетки образуются (овогенез) в женских половых железах — яичниках (*ovarium*).

**Яйцеклетка.** Яйцеклетки человека представляют собой сферические клетки размером около 130—140 микрон. Яйцеклетки развиваются в двух яичниках — специализированных железах женского организма, расположенных в складках брюшины. В яичниках к моменту рождения содержится примерно  $10^6$  незрелых яйцеклеток. Однако до наступления менопаузы (окончание репродуктивного периода) только 350—400 из них созревают и выходят из яичников (овуляция). Каждая яйцеклетка окружена клетками фолликулярного эпителия, которые по мере созревания яйцеклетки размножаются и выделяют фолликулярную жидкость, накапливающуюся в полости *первичных*, или *примордиальных*, *фолликулов* (рис. 1.2). Функции клеток фолликулярного эпителия состоят главным образом в обеспечении притока в яйцеклетку питательных веществ — белков, жиров, аминокислот и продукции женских половых гормонов. Зрелый фолликул, называемый графовым пузырьком, достигает в диаметре 2 см и выступает под поверхностью яичника в виде бугорка (рис. 1.3) В момент овуляции стенка графова пузырька разрывается, яйцеклетка, способная к оплодотворению, выходит в брюшную полость и попадает в фаллопиеву трубу, по которой движется в полость матки. Обычно каждый месяц освобождается только одна яйцеклетка в одном из яичников. Таким образом, образование половых клеток в женском организме является цик-

лическим процессом, повторяющимся примерно каждые 28 дней. Он связан с изменениями в функционировании и строении всей репродуктивной системы женского организма.

**Сперматозоид.** Сперматозоиды, или спермии, — это мелкие подвижные клетки, которые образуются в извитых канальцах мужских гонад (семенниках) после достижения полового созревания. Их количество исчисляется миллионами. Стенки канальцев состо-

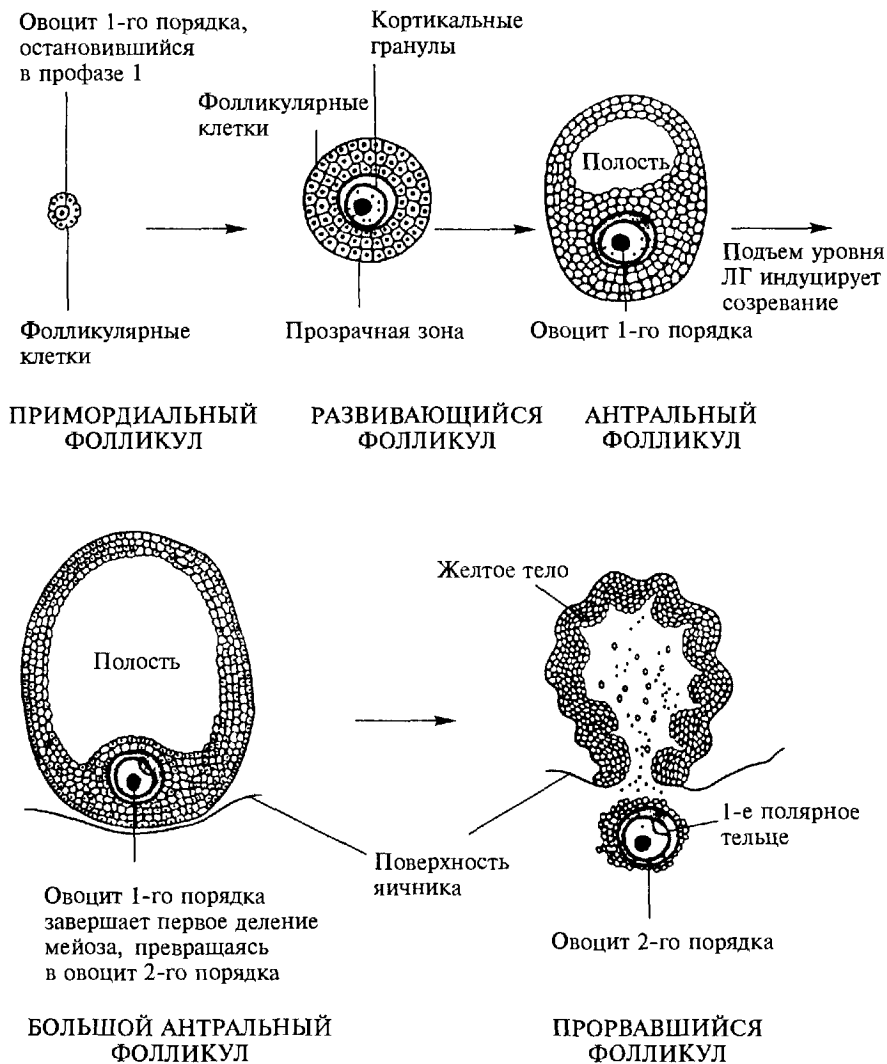


Рис 1 2. Схематическое изображение различных стадий развития фолликула в яичнике

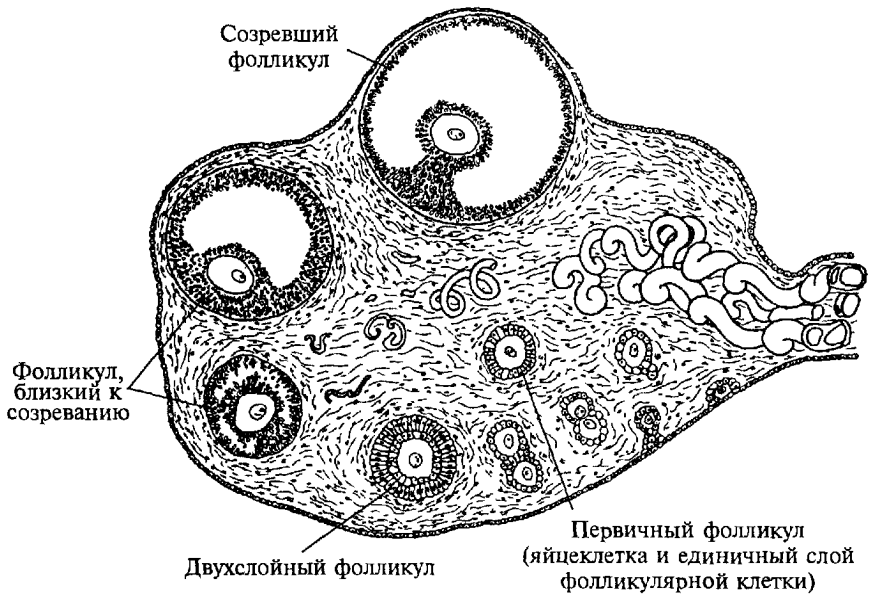


Рис. 1.3. Стадии развития овоцита у человека

ят из ряда соединительно-тканых клеток и фолликулярных клеток (клетки Сертолли), образующих углубления. В этих углублениях располагаются мужские половые клетки на различных стадиях сперматогенеза. Зрелый сперматозоид состоит из четырех главных частей — головки, шейки, средней части и хвоста, или жгутика (рис. 1.4). В головке сперматозоида находится ядро, которое окружено тонким слоем цитоплазмы. Над ядром расположена особая структура — акросома, содержащая гидролитические ферменты, способствующие проникновению сперматозоида в яйцеклетку. В шейке расположены две центриоли: более близко расположенная к ядру центриоль участвует в образовании веретена деления, другая — в образовании осевой нити хвоста. Средняя часть сперма-

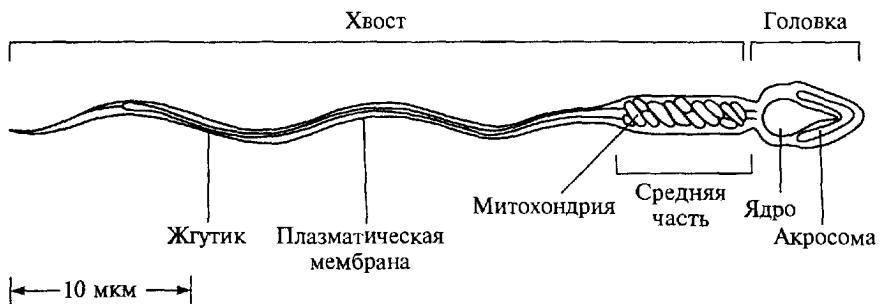


Рис. 1.4 Схематическое изображение сперматозоида человека



тозоида занята митохондриями, собранными в спираль вокруг жгутика. Они обеспечивают энергией двигательную активность сперматозоидов. Хвост (жгутик) служит органом движения.

#### 1.4. ГАМЕТОГЕНЕЗ

В зависимости от того, какие развиваются гаметы, различают сперматогенез (формирование мужских гамет — сперматозоидов) или овогенез (формирование женских гамет — яйцеклеток). Основные этапы гаметогенеза у человека представлены на рис. 1.5.

**Сперматогенез** складывается из четырех последовательных периодов: размножения, роста, созревания и преобразования, которые происходят в соответствующих зонах семенников (рис. 1.6). По периферии семенного канала расположена зона размножения,

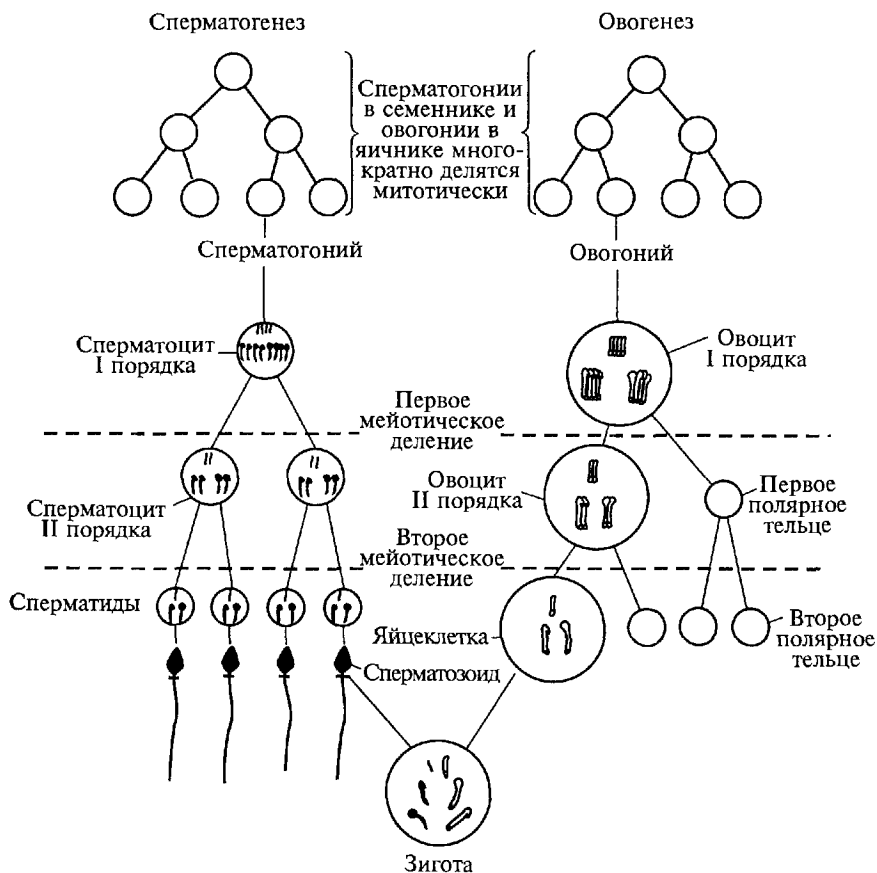


Рис 1.5 Схема основных этапов сперматогенеза и овогенеза

где исходные диплоидные клетки ( $2n2c$ ), сперматогонии, интенсивно размножаются путем митоза. Таким образом, период размножения соответствует ряду следующих друг за другом митозов.

Некоторые сперматогонии, перемещаясь ближе к просвету канальца, попадают в зону роста. Сперматогонии растут и превраща-

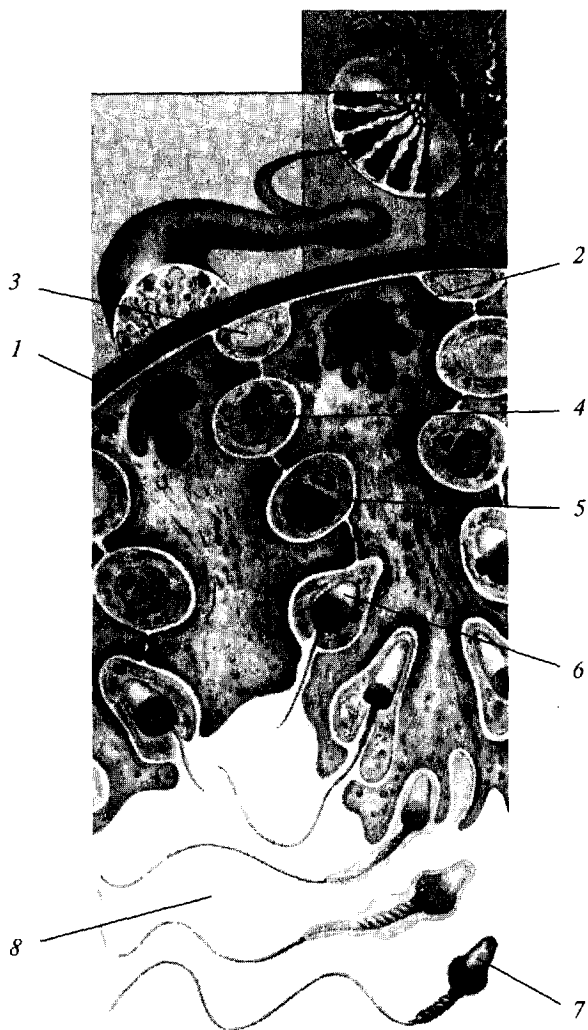


Рис. 1.6. Схема сперматогенеза.

На рисунке изображены семенная железа (тестис), придаток семенной железы и семявыносящий проток: 1 — основная мембрана; 2 — клетки Сертоли; 3 — сперматогонии; 4 — сперматоцит первого порядка ( $46, XY$ ); 5 — сперматоцит второго порядка ( $23, X$  или  $23, Y$ ); 6 — сперматиды; 7 — сперматозоиды; 8 — просвет семявыносящего канала

ются в сперматоциты первого порядка. В период роста, который соответствует интерфазе клеточного цикла, происходит удвоение количества ДНК ( $2n4c$ ).

Еще ближе к просвету канальца лежит зона созревания. Именно здесь происходит мейоз. После первого мейотического деления образуются две гаплоидные клетки — сперматоциты второго порядка ( $1n2c$ ); второе мейотическое деление заканчивается образованием четырех гаплоидных сперматид ( $1n1c$ ).

Период формирования отмечается только при сперматогенезе и отсутствует в овогенезе. Количество клеток и число хромосом в сперматиде не меняется. Из четырех сперматид уже без каких-либо делений образуются четыре зрелых сперматозоида. Сперматиды претерпевают лишь морфологическую реорганизацию (формируется хвост, происходит элиминация цитоплазмы, других органелл и т. д.).

Продолжительность цикла сперматогенеза, т. е. времени от деления сперматогония до формирования зрелого сперматозоида, способного к оплодотворению, у человека составляет 2—3 месяца. В сутки у взрослого здорового мужчины в семенниках образуется примерно  $2 \cdot 10^8$ , а за время половой жизни несколько сотен миллиардов сперматозоидов.

В **овогенезе** различают три периода: размножение, рост и созревание. Путь развития женских половых клеток сходен с циклом развития сперматозоидов, однако имеются существенные различия.

В яичниках исходными диплоидными клетками являются овогонии ( $2n2c$ ), которые интенсивно митотически размножаются в эмбриональном периоде развития женского организма. К моменту рождения деления овогоний прекращаются.

Овогонии, вступившие в период роста, превращаются в овоциты первого порядка. Период роста овоцитов первого порядка существенно более продолжителен, чем у сперматоцитов первого порядка. Овоцит, окруженный фолликулярными клетками (фолликулами), накапливает белки, жиры, углеводы, другие вещества, происходит удвоение количества ДНК ( $2n4c$ ). Овоцит постепенно растет, превращаясь в первичный, вторичный и, наконец, зрелый фолликул, или графов пузырек. Накопление питательных веществ необходимо яйцеклетке для осуществления первых этапов развития организма. После периода роста овоцит первого порядка вступает в период созревания.

Так же как и в периоде созревания сперматозоидов, овоцит первого порядка проходит первое мейотическое деление, в результате которого образуется овоцит второго порядка ( $1n2c$ ) и одно полярное тельце ( $1n2c$ ). При этом цитоплазма распределяется между дочерними клетками неравномерно. В результате образуется крупный овоцит второго порядка и маленькое, бедное цитоплазмой первое полярное тельце, которое впоследствии также делится. При втором мейотическом делении, эквационном, из овоцита второго

порядка образуется созревшая яйцеклетка (1n1c), сохранившая в своей цитоплазме все накопленные вещества и второе полярное тельце (1n1c). В это же время первое полярное тельце также эквационно делится на два вторых полярных тельца. В результате овогенеза овоцит первого порядка дает полноценную гаплоидную яйцеклетку со всеми необходимыми цитоплазматическими запасами и три полярных тельца, которые редуцируются.

Таким образом, при образовании мужских и женских половых клеток из каждой исходной диплоидной клетки в результате двух мейотических делений образуются четыре гаплоидные клетки. В мужском организме это четыре способные к нормальному функционированию клетки — зрелые сперматозоиды. В женском организме также образуются четыре клетки, из которых только одна становится созревшей яйцеклеткой; остальные три (полярные тельца) погибают.

## **1.5. ОПОЛОДОТВОРЕНИЕ И РАННИЕ СТАДИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА**

Сперматозоиды совершают самостоятельные движения со скоростью 2—3 мм в мин. Через 30—60 минут они достигают полости матки, а через 90—120 мин благодаря интенсивным сокращениям мышц матки, попадают в маточные трубы, где встречаются с яйцеклетками. Сперматозоиды сохраняют оплодотворяющую способность в половых путях женского организма в течение 24—48 часов. Примерно столько же времени яйцеклетка сохраняет способность к оплодотворению после овуляции. Яйцеклетка оплодотворяется в норме только одним сперматозоидом, однако, чтобы оплодотворение произошло, семенная жидкость мужчины должна содержать миллионы сперматозоидов. Избыток сперматозоидов необходим для преодоления окружающих яйцеклетку барьеров. Когда спермий приближается к яйцеклетке, его мембрана, покрывающая акросому, разрывается и находящиеся в ней ферменты — гиалуронидаза и протеаза — переваривают окружающие фолликулярные клетки, и спермий проникает в яйцеклетку. Как только первый (и единственный) сперматозоид проникает в яйцеклетку, ее оболочка претерпевает значительные структурно-функциональные изменения, препятствующие проникновению других сперматозоидов. После этого ни один сперматозоид не может проникнуть в яйцеклетку.

Ядро сперматозоида, двигаясь к ядру яйцеклетки, преобразуется в мужской пронуклеус: хроматин, ранее плотный, разрыхляется, ядерная оболочка растворяется. Проникновение спермия в яйцеклетку служит стимулом завершения второго деления мейоза, и овоцит второго порядка становится зрелым яйцом. Постепенно мужской и женский пронуклеусы сближаются, их мембраны растворя-

ются, а отцовские и материнские хромосомы прикрепляются к нитям образовавшегося веретена деления. На этой стадии восстанавливается диплоидное число хромосом, и оплодотворенная яйцеклетка получает название **зигота** (от греч. *zygōtós* — соединение, пара). Зигота проходит стадии анафазы и телофазы. Последующее деление цитоплазмы приводит к образованию двух диплоидных дочерних клеток. Проходя по фаллопиевой трубе в матку, зигота претерпевает ряд клеточных делений (рис. 1.7), в результате чего образуется комочек из клеток, называемый **морулой** (от лат. *mogus* — шелковица), из-за схожести с ягодой тутового дерева. Получающиеся в результате деления клетки называют **бластомерами** (от греч. *blastós* — незрелый предшественник + *méros* — часть). В моруле внутренняя масса бластомеров отличается от поверхностно лежащих бластомеров цитоплазматическими особенностями и своей дальнейшей судьбой. Внутренняя группа, **эмбриобласт**, становится источником развития зародыша, а наружный слой образует так называемый питающий зачаток. Постепенно бластомеры располагаются по периферии и образуют стенку вокруг центральной полости, наполненной жидкостью. Эта стадия развития получила название **бластоцисты**, или **зародышевого пузырька**. К четвертому дню после оплодотворения у одного из участков наружного слоя бластомеров, называемого **трофобластом** (от греч. *tróphē* — кормить + *blastós* — незрелый предшественник), образуется скопление клеток эмбриобласта — зародышевый узелок. Начинаются процессы

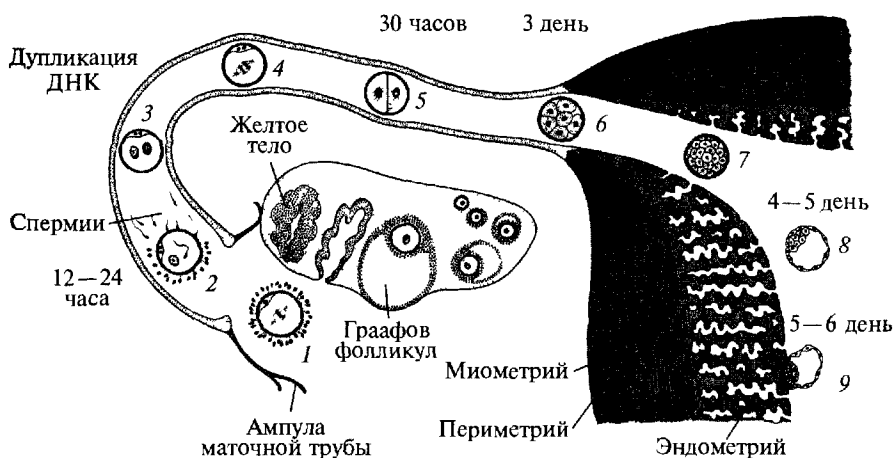


Рис. 1.7. Схема доимплантационного развития зародыша человека:

1 — ооцит после овуляции; 2 — оплодотворение; 3 — стадия мужского и женского пронуклеусов, 4 — метафаза первого деления зиготы; 5 — двухклеточная стадия развития зародыша; 6 и 7 — различные стадии морулы; 8 — стадии бластоцисты, 9 — начало имплантации

**гастрюляции**, в ходе которых зародышевый узелок превращается в **зародышевой щиток**, где и формируется тело зародыша. В полости матки клетки трофобласта размножаются и к 6—9-му дню после оплодотворения погружаются в стенку матки, получая питательные вещества из клеток эндометрия (внутренний, слизистый слой матки). Этот процесс называется имплантацией (от лат. *in* — в + *plantatio* — внедрять). Из клеток наружного слоя трофобласта образуются ворсины трофобласта, которые врастают в эндометрий и обеспечивают бластоцисту питательными веществами и кислородом. На более поздних стадиях развития эту функцию выполняет **плацента**, или детское место. Из наружных клеток бластоцисты образуется наружная оболочка, или **хорион**. Во внутренней клеточной массе появляются две полости. Клетки, выстилающие эти полости, формируют **амнион** и **желточный мешок**. Клетки, составляющие внутреннюю клеточную массу и желточный мешок, образуют **зародышевый диск**, из которого в последующем развивается **эмбрион**. На ранней стадии, когда диаметр зародышевого диска не достигает 2 мм, его клетки дифференцируются на два слоя — наружный слой, или **эктодерма**, и внутренний слой, или **энтодерма**. Позднее образуется третий зародышевой листок — **мезодерма** (от греч. *mésos* — средний). Эти три зародышевых листка дают начало всем тканям развивающегося эмбриона.

Большая часть клеток, составляющих эктодерму, принимает участие в развитии покровов тела и сопряженных структур. Из них формируются: наружный эпителий, кожные железы, поверхностный слой зубов, роговица и др. — **производные эктодермы**, которые дают начало нервной системе и органам чувств.

Клетки внутреннего зародышевого листка, изменяясь сопряженно с другими частями зародыша, дают начало эпителию средней кишки, пищеварительным железам и части эпителия дыхательной системы — **производные энтодермы**.

**Производными мезодермами** являются все мышечные ткани, где бы они ни находились; все виды соединительной, хрящевой, костной тканей, каналы выделительных органов, кровеносная система, часть тканей яичников и семенников и др.

Начало процессов **органогенеза** (развития органов) связано с возникновением зачатка (закладкой) органа, что бывает вызвано локальными изменениями определенного участка того или иного зародышевого листка.

Вместе с тем в большинстве случаев органы позвоночных, в том числе человека, являются производными двух или всех трех зародышевых листков. При этом развитие органа происходит не только в условиях взаимодействия составляющих зачаток клеток, но и в теснейшем взаимодействии различных зародышевых листков.

Примерно к концу 3-й недели у эмбриона начинают формироваться системы организма: нервная, кровеносная, пищеваритель-

ная и другие. На 5-й неделе обозначаются зачатки конечностей К 8—9-й неделе завершается закладка всех органов.

Первые стадии развития зародышей всех позвоночных сохраняют общие черты и очень сходны, что отражает общность их эволюционной истории. Примерно через 9—11 недель после зачатия эмбрион человека приобретает собственно человеческие признаки. С этого времени и до рождения его называют **плодом**. После родов плод называют **новорожденным**, или **младенцем**.

Время развития организма с 9—11-й недели до момента родов носит название **антенатального периода** (от лат. ante — до + natus — рождение), после которого начинается **постнатальный период** (лат. post — после) жизни. Постнатальный период заканчивается смертью организма.

Выделяют также **перинатальный** (греч. peri — вокруг) период, который начинается с 28-й недели беременности, включает роды (**натальный период**) и первые 7 дней постнатального периода.

## 1.6. ПРОЦЕССЫ ПОДГОТОВКИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА К ОПЛОДОТВОРЕНИЮ И БЕРЕМЕННОСТИ

Процессу оплодотворения и имплантации зигот в слизистую оболочку матки предшествуют сложные, ритмически повторяющиеся изменения, подготавливающие организм женщины к беременности. Эти циклические изменения происходят в срок от первого дня последней менструации до первого дня последующей (менструальный цикл), который имеет продолжительность от 21 до 35 дней и в среднем составляет 28 дней.

Особо важная роль в регуляции менструального цикла принадлежит вегетативным центрам гипоталамуса, в которых образуются релизинг-гормоны (либерины), активизирующие синтез и выделение гонадотропных гормонов гипофиза фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) и лютеотропного (ЛТГ), или пролактина. Повышение секреции ФСГ наблюдается в начале и особенно ближе к середине цикла, а увеличение продукции ЛГ — непосредственно перед овуляцией и в период развития желтого тела (рис. 1.8).

Под влиянием гонадотропных гормонов гипофиза в яичнике совершаются ритмически повторяющиеся изменения 1) развитие фолликула и разрыв созревшего фолликула (фолликулярная фаза); 2) развитие желтого тела (лютеиновая фаза).

Процесс созревания фолликула занимает первую половину менструального цикла. Яйцеклетка за это время увеличивается в раз- мере в 5—6 раз, на ее поверхности образуется прозрачная оболочка (zona pellucida). Окончательно яйцеклетка созревает после дву-

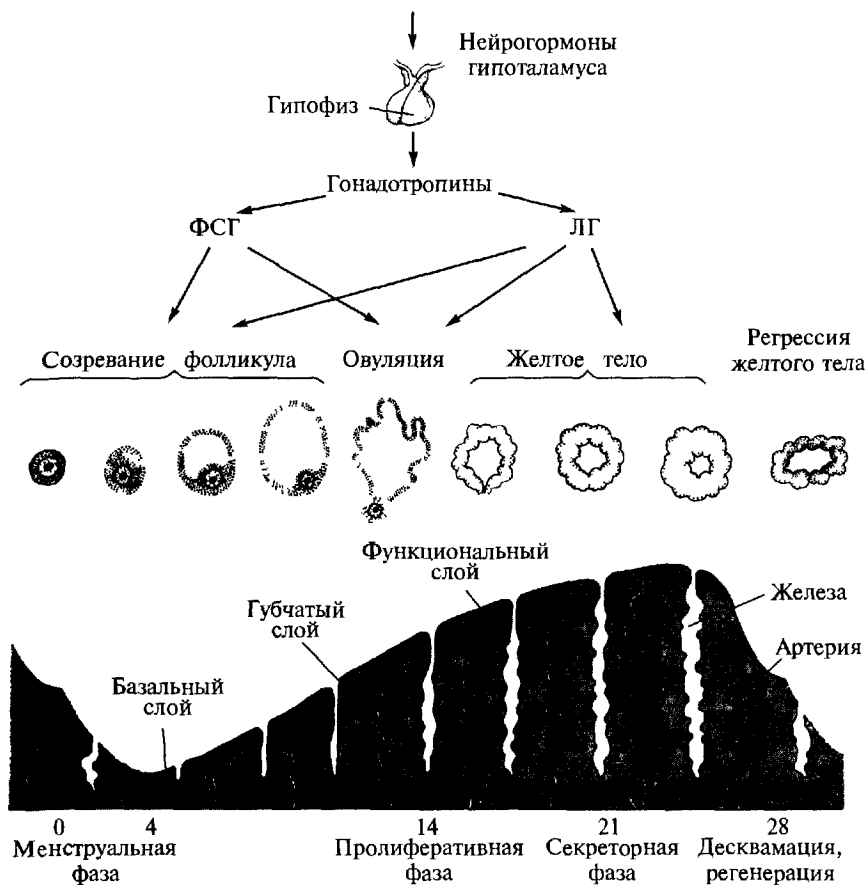


Рис. 1.8. Схема изменений слизистой оболочки матки (эндометрия) в соответствии с нейрогуморальной регуляцией менструального цикла

кратного деления (мейоз), приводящего к уменьшению числа хромосом вдвое.

Фолликулярный эпителий в процессе созревания претерпевает пролиферацию, из однослойного становится многослойным, превращаясь в так называемую зернистую оболочку фолликула, которая изначально заполняет все пространство между яйцеклеткой и соединительно-тканной оболочкой фолликула. Затем в центре скопления клеток образуется полость, заполненная прозрачной фолликулярной жидкостью, содержащей фолликулярные гормоны (эстрогены). Эстрогены (от греч. *estrus* — течка) оказывают разнонаправленное влияние на половые органы и весь организм женщины. Под их влиянием происходит гиперплазия (от греч. *hyper* — сверх + *plásis* — образование) мышечных элементов матки в период полового созревания, пролиферация функционального слоя слизистой



матки в первой фазе менструального цикла, пролиферация эпигелия выводных протоков молочных желез, размножение клеток эпителиального покрова слизистой оболочки влагалища.

Овуляция — разрыв зрелого фолликула и выход из его полости созревшей яйцеклетки происходит под влиянием нейрогуморальных факторов на 14-й день менструального цикла (при 28-дневном цикле). Разрыву зрелого фолликула способствует накопление фолликулярной жидкости и истончение оболочки яичника над выпятившимся полюсом фолликула.

На месте разорвавшегося фолликула образуется новая временная, очень важная железа внутренней секреции — желтое тело (*corpus luteum*), вырабатывающая гормон прогестерон. Желтое тело функционирует во вторую фазу менструального цикла, т. е. от момента овуляции до следующей менструации.

Гормон желтого тела (прогестерон) вызывает изменения в женском организме, способствующие возникновению и развитию беременности. Под влиянием прогестерона в слизистой оболочке матки происходят секреторные превращения, необходимые для имплантации и развития плодного яйца, понижаются возбудимость и чувствительность матки к сокращающим стимулам (веществам), появляется физиологическая релаксация миометрия (мышечного слоя матки), что создает благоприятные условия для гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон беременной матки (рис. 1.9).

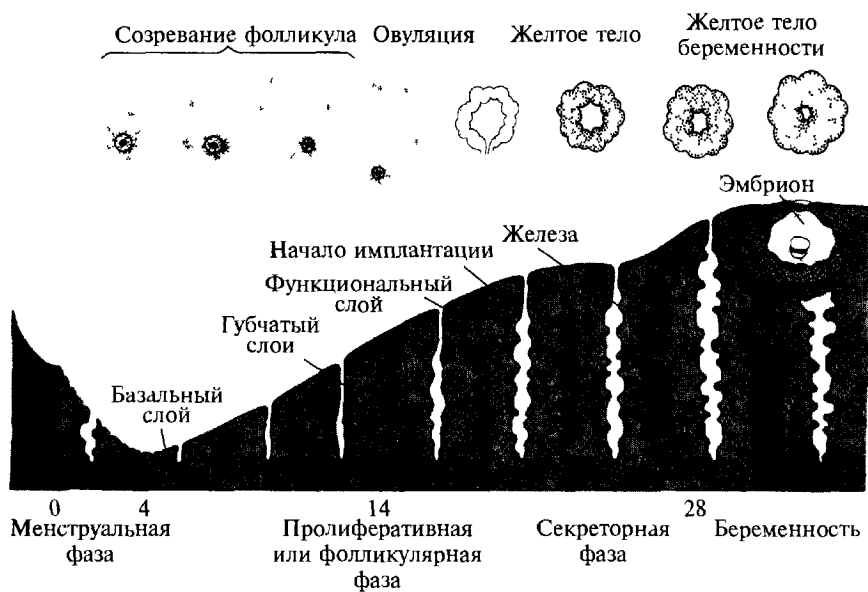


Рис. 1.9 Схема изменений слизистой матки (эндометрия) в соответствии с изменениями, происходящими в яичнике при оплодотворении

К концу менструального цикла желтое тело регрессирует, превращаясь в рубец (белое тело). Под влиянием гормонов яичников, образующихся в фолликуле и желтом теле, происходят циклические изменения тонуса, возбудимости и кровенаполнения матки. Однако наиболее выраженные изменения наблюдаются в эндометрии — внутреннем эпителиальном слое матки. Сущность их сводится к правильно повторяющемуся процессу пролиферации, отторжению и восстановлению функционального слоя слизистой оболочки матки. Маточный цикл, так же как и яичниковый, продолжается в среднем 28 дней и подразделяется на следующие фазы: десквамация, регенерация, пролиферация и секреция.

Фаза десквамации проявляется менструальными выделениями, продолжающимися от 3 до 5 дней. При этом функциональный слой эндометрия распадается, отторгается и выделяется наружу вместе с содержимым маточных желез и кровью из вскрывшихся сосудов. Фаза десквамации совпадает с началом обратного развития желтого тела в яичнике.

Фаза регенерации эндометрия начинается еще в период десквамации и заканчивается к 5—6-му дню от начала менструации. Восстановление функционального слоя слизистой оболочки матки происходит за счет разрастания эпителия желез базального слоя эндометрия и пролиферации стромальных, сосудистых и нервных элементов этого слоя.

Фаза пролиферации слизистой матки происходит под влиянием эстрогенов, совпадая с созреванием фолликула, и продолжается до середины цикла. В этот период активно идет пролиферация стромы и рост желез эндометрия, железы вытягиваются в длину, штопорообразно изливаются, но секрета не содержат.

Фаза секреции совпадает с развитием и расцветом желтого тела в яичнике и продолжается с 14—15-го до 28-го дня, т. е. до конца цикла. Под влиянием прогестерона железы эндометрия вырабатывают секрет, полость их расширяется, клетки стромы увеличиваются, округляются, напоминая клетки, образующиеся при беременности. В слизистой оболочке усиливаются синтез и метаболизм гликогена, мукополисахаридов, липидов, накапливаются фосфор, кальций, железо и другие микроэлементы, повышающие активность ферментов.

В результате указанных изменений в слизистой оболочке матки создаются условия, благоприятные для имплантации плодного яйца и развития зародыша, если произойдет оплодотворение (рис. 1.9).

Если беременность не наступает, желтое тело погибает, функциональный слой эндометрия, достигший фазы секреции, отторгается, появляется менструация. После этого возникает новая волна циклических изменений во всем организме, повторяются созревание фолликула, овуляция, развитие желтого тела в яичнике и соответствующие превращения в слизистой оболочке матки (рис. 1.8).

## ГЛАВА II. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

### II.1. ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК — МЕХАНИЗМ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СВОЙСТВ

Новые клетки возникают в результате деления уже существующих клеток. При делении одноклеточного организма из старого (материнского) организма возникают два новых. Многоклеточный организм развивается из одной-единственной клетки: ее многочисленное потомство возникает путем многократных клеточных делений. Этот процесс продолжается в течение всей жизни: по мере роста и развития, а также регенерации, репарации (замещения) отслуживших клеток. Открытие фундаментального закона, сформулированного Р. Вирховом (1855), о том, что всякая клетка происходит от клетки, положило начало пристальному изучению процессов клеточного деления. В. Флеминг в 1882 г. сообщил, что при делении ядра клетки хромосомы (сам термин был предложен позже) делятся вдоль. Годом позже Э. ван Бенеден обратил внимание на то, что хромосомы, распределяющиеся между дочерними клетками, с точностью повторяют строение материнской (старой) хромосомы. В это же время Э. Страсбургер, В. Ру и О. Гетвиг сформулировали «ядерную гипотезу наследственности». Таким образом, материальная непрерывность в ряду клеточных поколений и поколений индивидов осуществляется путем размножения организмов, центральным моментом которого является деление клетки.

### II.2. КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ И ЕГО ПЕРИОДЫ

Клеточный цикл — это период жизнедеятельности клетки от конца одного деления до конца следующего, который состоит, таким образом, из стадии относительного покоя, или *интерфазы*, и деления клетки. В интерфазе хромосомы находятся в деспирализованном (раскрученном) состоянии и поэтому не видны под световым микроскопом. Именно поэтому поначалу исследователи полагали, что ядро, пребывающее в неделящемся состоянии, находится в состоянии покоя. На самом деле именно в интерфазе в ядре отмечается наибольшая активность метаболических (обмен-

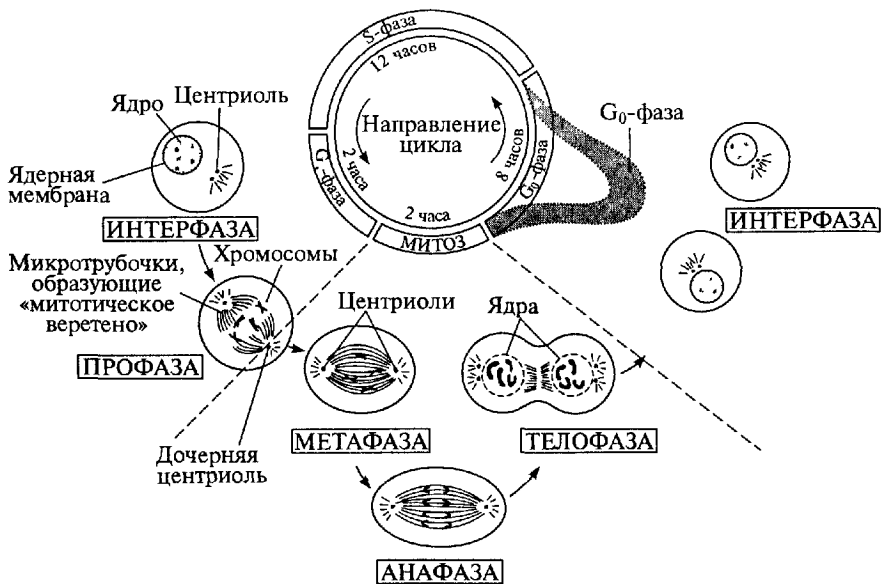


Рис. П.1. Клеточный цикл у эукариот

ных и синтетических) процессов, а клетка выполняет свои обычные для нее функции или подготавливается к последующему делению (рис. П.1).

В интерфазе выделяют три стадии:  $G_1^*$  — пресинтетическая,  $S$  — синтетическая и  $G_2$  — постсинтетическая. Если число хромосом в гаплоидном (одиночном) наборе обозначить, как « $n$ », а количество ДНК, как « $c$ », то в диплоидном (двойном) наборе генетического материала будет соответственно  $2n2c$ . Сразу после предшествующего деления клетка вступает в период  $G_1$ . Это период, в течение которого клетка готовится к началу синтеза ДНК, происходящего в течение фазы  $S$ ; клетка растет, синтезируются РНК, различные белки, происходит накопление продуктов, необходимых для удвоения хромосом, увеличивается количество рибосом и митохондрий. Набор генетического материала будет  $2n2c$ . Главное событие, происходящее в  $S$ -фазе, — это репликация (удвоение) количества ДНК ( $2n4c$ ).

В постсинтетический период ( $G_2$ ) происходит активное накопление энергии и ферментов, необходимых для последующего деления ( $2n4c$ ). После  $G_2$ -фазы наступает непрямоe деление клетки, или митоз. Собственно митотическое деление занимает лишь незначительную часть клеточного цикла.

$G^*$  — читается как «джи» (название первой буквы англ. слова gap — промежуток, интервал).

### П.3. МИТОЗ — ДЕЛЕНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ

Наиболее универсальным способом деления соматических клеток, т.е. клеток тела (от греч. soma — тело), является митоз. Этот вид деления клеток был впервые описан немецким гистологом В. Флемингом в 1882 г., который наблюдал возникновение и описал поведение *нитчатых структур* в ядре в период деления. Отсюда происходит и название процесса деления — **митоз** (от греч. mítos — нить).

При митотическом делении ядро клетки претерпевает ряд строго упорядоченных последовательных изменений с образованием специфических нитчатых структур. В митозе выделяют несколько фаз: профазу, прометафазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. П.2).

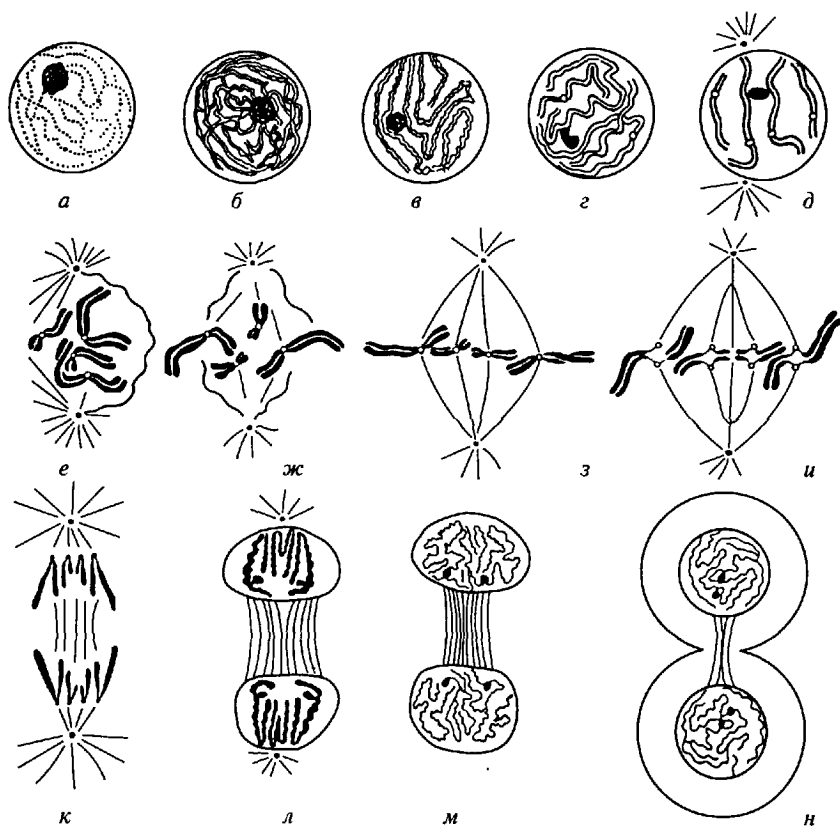


Рис. П.2. Схема митотического деления клетки:

а — интерфаза; б, в, г, д — различные стадии профазы; е, ж — прометафаза; з, и — метафаза; к — анафаза; л, м — телофаза; н — образование двух дочерних клеток

**Профаза** — первая стадия подготовки к делению. В профазе сетчатая структура ядра постепенно превращается в видимые (хромосомные) нити за счет спирализации, укорочения и утолщения хромосом. В этот период можно наблюдать двойную природу хромосом, т. к. каждая хромосома выглядит продольно удвоенной. Эти половинки хромосом (результат редупликации (удвоения) хромосом в S-фазе), называемые сестринскими хроматидами, удерживаются вместе одним общим участком — центромерой. Начинается расхождение центриолей к полюсам и образование *веретена деления* (2n4c).

В **прометафазе** продолжается спирализация хромосомных нитей, происходит исчезновение ядерной оболочки, смещение кариолимфы и цитоплазмы с образованием миксплазмы, которая облегчает движение хромосом к экваториальной плоскости клетки (2n4c).

В **метафазе** все хромосомы располагаются в зоне экватора клетки, образуя так называемую «метафазную пластинку». На стадии метафазы хромосомы имеют самую малую длину, поскольку в это время они наиболее сильно спирализованы и конденсированы. Эта стадия наиболее пригодна для подсчета числа хромосом в клетке, изучения и описания их строения, определения размеров и т. д. Расположение хромосом по отношению друг к другу является случайным. Веретено деления полностью сформировано, и нити веретена прикрепляются к центромерам хромосом (2n4c).

**Анафазой** называют следующую фазу митоза, когда делятся центромеры хромосом. Нити веретена деления растаскивают сестринские хроматиды, которые с этого момента можно называть дочерними хромосомами, к различным полюсам клетки. Этим обеспечивается согласованное и точное распределение хромосомного материала в дочерние клетки (2n2c).

В **телофазе** дочерние хромосомы деспирализуются и постепенно утрачивают видимую индивидуальность. Образуется оболочка ядра, начинается симметричное разделение тела клетки с формированием двух независимых клеток (2n2c), каждая из которых вступает в период G<sub>1</sub> интерфазы. И цикл повторяется снова.

Биологическое значение митоза состоит в следующем.

1. События, происходящие в процессе митоза, приводят к образованию двух генетически идентичных дочерних клеток, каждая из которых содержит точные копии генетического материала предковой (материнской) клетки.

2. Митоз обеспечивает рост и развитие организма в эмбриональном и постэмбриональном периоде. Организм взрослого человека состоит примерно из  $10^{14}$  клеток, для чего требуется приблизительно 47 циклов клеточного деления единственной оплодотворенной спермием яйцеклетки (*зиготы*).

3. Митоз является универсальным, эволюционно закрепленным механизмом регенерации, т. е. восстановления утраченных или функционально устаревших клеток организма.

## II.4. МЕЙОЗ — ДЕЛЕНИЕ СОЗРЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК

Возникновение многоклеточности сопровождается специализацией тканей организма: наряду с появлением соматических тканей (костная, мышечная, соединительная и т.д.) обособляется ткань, дающая начало половым клеткам, — генеративная ткань. Половое размножение возникло в процессе эволюции как высшая форма воспроизведения организмов, позволяющая многократно увеличивать численность потомства, и, что самое главное, половое размножение явилось необходимой предпосылкой возникновения многих форм наследственной изменчивости. Эти два фактора во многом способствовали естественному отбору наиболее приспособленных особей и тем самым существенно определяли скорость эволюционных преобразований.

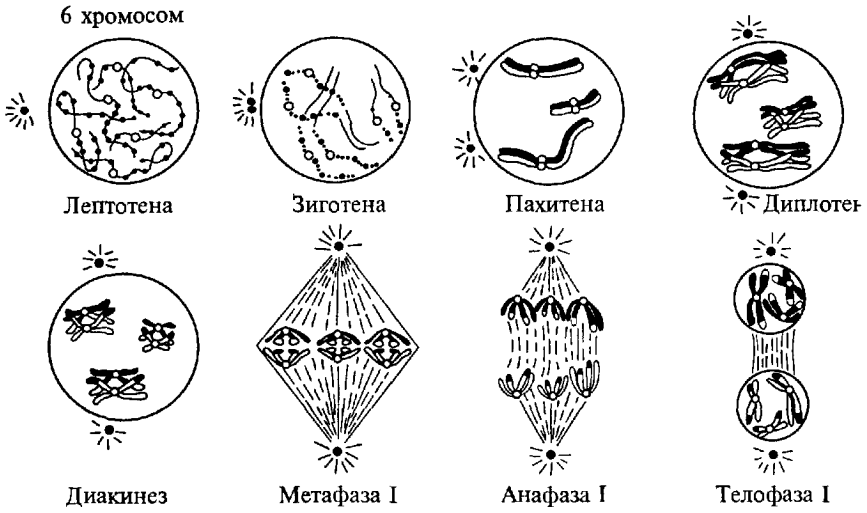
При половом размножении растений и животных (в том числе и человека) преемственность между поколениями обеспечивается только через половые клетки — *яйцеклетку* и *сперматозоид*. Если бы яйцеклетка и сперматозоид обладали полным набором генетических характеристик ( $2n2c$ ), свойственных клеткам тела, то при их слиянии образовался бы организм с удвоенным набором ( $4n4c$ ). Например, в соматических клетках организма человека содержится 46 хромосом. Если бы яйцеклетка и сперматозоид человека содержали по 46 хромосом, то при их слиянии образовалась бы зигота с 92 хромосомами. В следующем поколении проявились бы потомки со 184 хромосомами и т.д.

Вместе с тем хорошо известно, что количество хромосом является строгой видовой характеристикой, а изменение их числа приводит либо к гибели организма на ранних этапах эмбрионального развития, либо обуславливает тяжелые заболевания. Таким образом, при образовании половых клеток должен существовать механизм, приводящий к уменьшению числа хромосом точно в два раза. Этим процессом является мейоз (от греч. *méiōsis* — уменьшение).

Мейоз включает два последовательных деления. В результате первого деления происходит уменьшение числа хромосом в ядре ровно в два раза. Именно поэтому первое деление мейоза иногда называют редукционным делением, т.е. уменьшающим. Второе деление мейоза в основных чертах повторяет митоз и носит название эквационного (уравнительного) деления. Мейоз состоит из ряда последовательных фаз, в которых хромосомы претерпевают специфические изменения (рис. II.3). Фазы, относящиеся к первому делению, обозначаются римской цифрой I, а относящиеся ко второму — цифрой II.

В каждом делении мейоза по аналогии с митозом различают профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

Первое деление



Второе деление

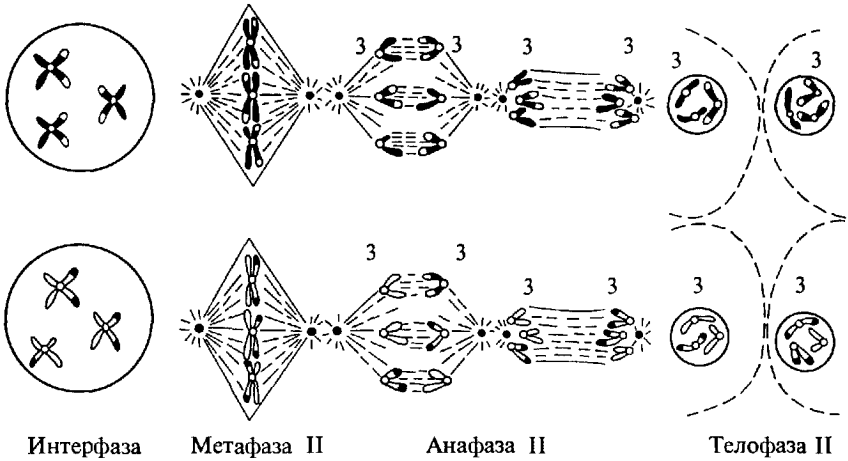


Рис. П.3. Схема мейотического деления клетки

В результате мейоза образуются четыре гаплоидные клетки – гаметы. На рисунке представлены три пары хромосом.

К первому делению относят изменения ядра от профазы I до телофазы I.

Профаза I имеет принципиальные отличия от профазы митоза. Она состоит из пяти основных стадий: лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза.



Самая ранняя стадия профазы I — *лептотена*. На этой стадии появляются тонкие перекрученные нити хромосом. Число видимых в световом микроскопе нитей равно диплоидному числу хромосом. Двойственное строение хромосомных нитей (сестринские хроматиды) постепенно выявляется по мере усиления спирализации.

На стадии *зиготены* происходит взаимное притяжение (конъюгация) парных или гомологичных хромосом, одна из которых была привнесена отцовской половой клеткой, другая — материнской. В митозе подобного процесса нет. Конъюгировавшая пара хромосом называется бивалентом. В нем четыре хроматиды, но они еще не различимы под микроскопом.

Стадия *пахитены* — самая продолжительная стадия профазы первого деления. Дальнейшая спирализация приводит к утолщению хромосом. Двойственное строение хромосом становится четко различимым: каждая хромосома состоит из двух хроматид, объединенных одной центромерой. Четыре хроматиды, объединенные попарно двумя центромерами, образуют тетраду. На стадии пахитены можно видеть ядрышки, прикрепленные к определенным участкам хромосом (области вторичных перетяжек).

В следующей стадии — *диplotене* — начинается процесс отталкивания друг от друга ранее конъюгировавшихся хромосом. Этот процесс начинается с области центромер. Точки соприкосновения несестринских хроматид как бы сползают к концам хромосом, образуя X-образные фигуры, называемые хиазмами. Образование хиазм сопровождается обменом гомологичных участков хроматид. Образование хиазм существенно увеличивает наследственную изменчивость благодаря появлению хромосом с новыми комбинациями аллелей за счет *кроссинговера*.

Последняя стадия профазы I — *диакинез*. В диакинезе усиливается спирализация хромосом, уменьшается число хиазм вследствие их передвижения к концам хромосом. Биваленты перемещаются в экваториальную плоскость. Исчезают оболочка ядра и ядрышки. Окончательное формирование веретена деления завершает профазу I.

В *метафазе I* биваленты выстраиваются в экваториальной плоскости клетки, образуя метафазную пластинку. Хромосомы при этом сильно спирализованы — утолщены и укорочены. Число бивалентов вдвое меньше, чем число хромосом в соматической клетке организма, т. е. равно гаплоидному числу.

В *анафазе I* гомологичные хромосомы, каждая из которых состоит из двух сестринских хроматид, расходятся к противоположным полюсам клетки. В результате этого число хромосом в каждой дочерней клетке уменьшается ровно вдвое. При этом как «отцовская», так и «материнская» хромосомы бивалента с равной вероятностью могут попадать в любую из дочерних клеток.

*Телофаза I* очень короткая. Она характеризуется формированием новых ядер и ядерной мембраны.

Затем следует особый период — *интеркинез*. В интеркинезе в отличие от интерфазы митоза отсутствует S-период и, следовательно, не происходит репликации ДНК и удвоения числа хромосом. Сестринские хроматиды перед профазой II уже удвоены.

За интеркинезом наступает второе мейотическое деление — эквационное, которое состоит из таких же фаз, как и митоз. Уже в начале второго мейотического деления клетка содержит 23 хромосомы, каждая из которых состоит из двух сестринских хроматид. В профазе II формируется новое веретено деления, в метафазе II хромосомы вновь располагаются в экваториальной плоскости клетки. Во время анафазы II за счет деления центромеры к полюсам расходятся сестринские хроматиды, и в телофазе II образуются дочерние клетки с гаплоидным числом хромосом.

Таким образом, диплоидная клетка, вступившая в мейоз, образует четыре дочерние клетки с гаплоидным набором хромосом.

Биологическое значение мейоза состоит в следующем.

1. Мейоз обеспечивает преемственность в ряду поколений организмов, размножающихся половым путем, в то время как митоз выполняет ту же задачу в ряду клеточных поколений.

2. Мейоз является одним из важнейших этапов процесса полового размножения.

3. В процессе мейоза происходит редукция числа хромосом от диплоидного числа (46 у человека) до гаплоидного (23).

4. Мейоз обеспечивает комбинативную наследственную изменчивость, являющуюся предпосылкой генетического разнообразия людей и генетической уникальности каждого индивида. Комбинативная генетическая изменчивость в процессе мейоза возникает в результате двух событий: случайного распределения негомологичных хромосом и кроссинговера, т. е. взаимного обмена гомологичных районов хроматид при образовании хиазм.

5. Мейоз называют делением созревания, поскольку формирование половых клеток (гамет) человека, как и других эукариот, связано с редукцией числа хромосом.

### ГЛАВА III. ХРОМОСОМЫ: СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ. ХРОМОСОМНАЯ ТЕОРИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

На последних этапах, предшествующих делению клетки, ядерный материал (хроматин) претерпевает определенные физико-химические изменения, приводящие к конденсации нитеобразных структур ядра. Эти образования немецкий морфолог В. Вальдейер (1888) предложил назвать хромосомами (от греч. *chrómatos* — цвет + *sóma* — тело), поскольку они интенсивно окрашивались некоторыми красителями.

Для каждого вида растений и животных характерны свое число и свои морфологические особенности хромосомного набора, т. е. определенный **кариотип**. В норме все хромосомы клеток организма эукариот парны, т. е. каждая хромосома имеет своего аналогичного по размеру, форме и особенностям расположения генов гомолога, и составляют двойной ( $2n$ ), или диплоидный (от греч. *δίπλοος* — двойной), набор. Только зрелые половые клетки содержат одинарный ( $1n$ ), или гаплоидный, набор хромосом (от греч. *haplous* — одинарный).

Точное число и структуру отдельных хромосом можно оценить в делящихся клетках на стадии метафазы, когда хромосомы наиболее утолщены и укорочены.

Однако несовершенство применявшихся методов анализа затрудняло исследование хромосом. Именно это обстоятельство долгое время препятствовало определению истинного числа хромосом в клетках организма человека.

Только в 1956 г. два цитогенетика — американец Дж. Тийо и швед А. Леван, усовершенствовав методику приготовления хромосомных препаратов, доказали, что в нормальных соматических клетках человека содержится 46 хромосом, образующих 23 гомологичные пары; 22 пары хромосом, идентичных у мужчин и женщин, были названы аутосомными хромосомами (аутосомами); 23-я пара хромосом, различающаяся у мужчин и женщин, была названа парой половых хромосом.

У женщин половые хромосомы представлены двумя одинаковыми (гомологичными) хромосомами (XX), у мужчин — различающимися по размеру и форме хромосомами (X и Y).

### III.1. ВИДИМОЕ СТРОЕНИЕ ХРОСОМ И ИХ МОРФОЛОГИЯ

При анализе метафазных пластинок в световом микроскопе можно различить, что любая хромосома состоит из двух **плеч** и **центромеры**, или **первичной перетяжки**, выполняющей функцию механического центра хромосомы при делении (рис. III.1). Центромера является областью хромосомы, к которой при делении клетки прикрепляется нить *веретена деления*, разводящая хромосомы к полюсам клетки. Кроме первичной перетяжки некоторые хромосомы имеют **вторичную перетяжку**, не связанную с процессом прикрепления нитей веретена. Месторасположение вторичной перетяжки в хромосоме связано с образованием ядрышка, а этот участок хромосомы называют **ядрышковым организатором**. Длинное плечо хромосомы обозначается латинской буквой «q», короткое — «p».

Концевые участки хромосом имеют сегменты, препятствующие склеиванию хромосом своими концами, и тем самым способствуют сохранению их целостности. Эти сегменты были названы **теломерами**.

Если центромера расположена в центре хромосомы и как бы делит ее на равные части, то такая хромосома носит название равноплечной, или **метацентрической** (рис. III.2).

Если одно плечо незначительно больше другого — **субметацентрической**. Хромосому с почти терминальным (концевым) положением центромеры, когда одно плечо значительно больше другого, называют **ацентрической**. Некоторые ацентрические хромосомы имеют так называемые **спутники** — участки, соединенные с остальной частью хромосомы тонкой нитью хроматина.



Рис. III.1. Схематическое изображение хромосомы

Рис. III.2. Зависимость формы хромосом от положения центромеры

Такие хромосомы называют **спутничковыми**. Размер спутника относительно длины всей хромосомы постоянен для каждой конкретной хромосомы. В кариотипе человека спутники имеются у пяти пар хромосом: у 13, 14, 15, 21 и 22-й.

### III.2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ТОНКАЯ СТРУКТУРА ХРОМОСОМЫ

Классификация и номенклатура равномерно окрашенных хромосом человека впервые были приняты на международном совещании в 1960 году в г. Денвере, в дальнейшем несколько измененные и дополненные (1963 г., Лондон и 1966 г., Чикаго). Согласно классификации все хромосомы человека разделены на 7 групп, расположенных в порядке уменьшения их длины, и обозначаются буквами английского алфавита от А до G. Все пары хромосом стали нумеровать арабскими цифрами.

Группа А (1—3-я) — самые большие хромосомы; 1 и 3-я — метацентрические, 2-я — субметацентрическая.

Группа В (4 и 5-я) — крупные субметацентрические хромосомы.

Группа С (6—12-я и X-хромосома) — субметацентрические хромосомы среднего размера.

Группа D (13—15-я) — акроцентрические хромосомы средних размеров.

Группа E (16—18-я) — маленькие субметацентрические хромосомы.

Группа F (19 и 20-я) — самые маленькие метацентрические хромосомы.

Группа G (21, 22-я и Y) — самые маленькие акроцентрические хромосомы.

Предложенная классификация позволяла четко различать хромосомы, принадлежащие к различным группам (рис. III.3 и III.4).

С 1960 г. начинается бурное развитие клинической цитогенетики: в 1959 г. Дж. Лежен открыл хромосомную природу синдрома Дауна; К. Форд, П. Джекобс и Дж. Стронг описали особенности кариотипа при синдромах Клайнфельтера и Тернера; в начале 70-х гг. была открыта хромосомная природа синдромов Эдвардса, Патау, синдрома «кошачьего крика»; описана хромосомная нестабильность при ряде наследственных синдромов и злокачественных заболеваниях.

Вместе с тем применение метода получения равномерно окрашенных хромосом оказалось недостаточно эффективным для идентификации хромосом.

В начале 70-х гг. были разработаны методы дифференциальной окраски хромосом, которые позволяли однозначно идентифицировать каждую хромосому. Методы были основаны на способности

некоторых красителей специфически связываться с конкретными участками хромосом в зависимости от их структурно-функциональной организации. Предложенные методы выявляли линейную неоднородность (сегменты) хромосом. На практике наибольшее применение получили методы дифференциальной окраски красите-

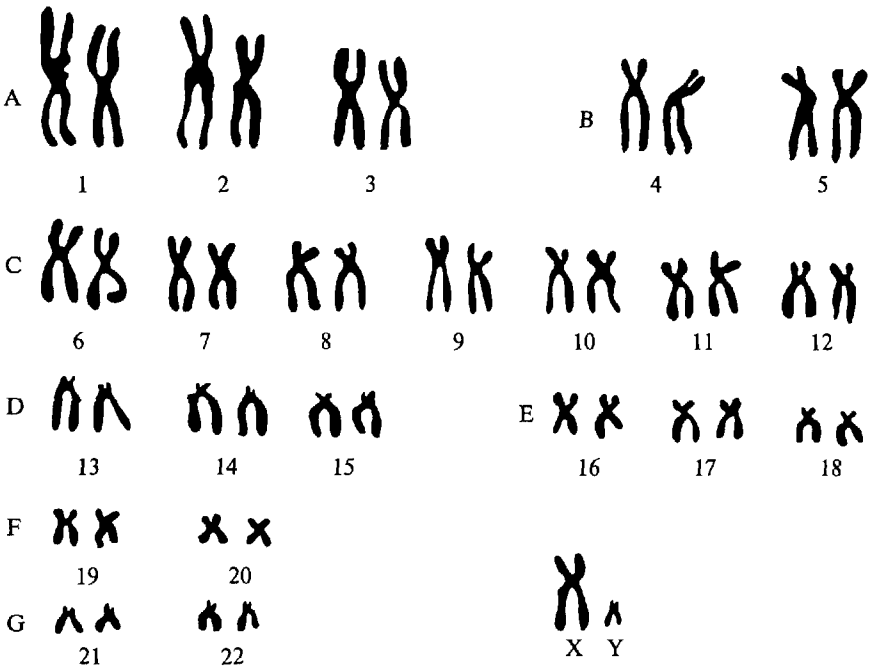
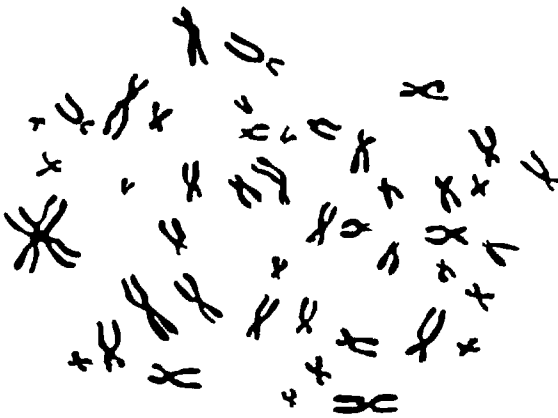


Рис III 3 Хромосомный набор мужчины

лем Гимза (G-окраска) и флюоресцирующим красителем акрихином или акрихинипритом (Q-окраска).

На рис. III.5 представлены хромосомы человека при G-окраске. Хорошо видно, что каждая хромосома человека имеет только ей

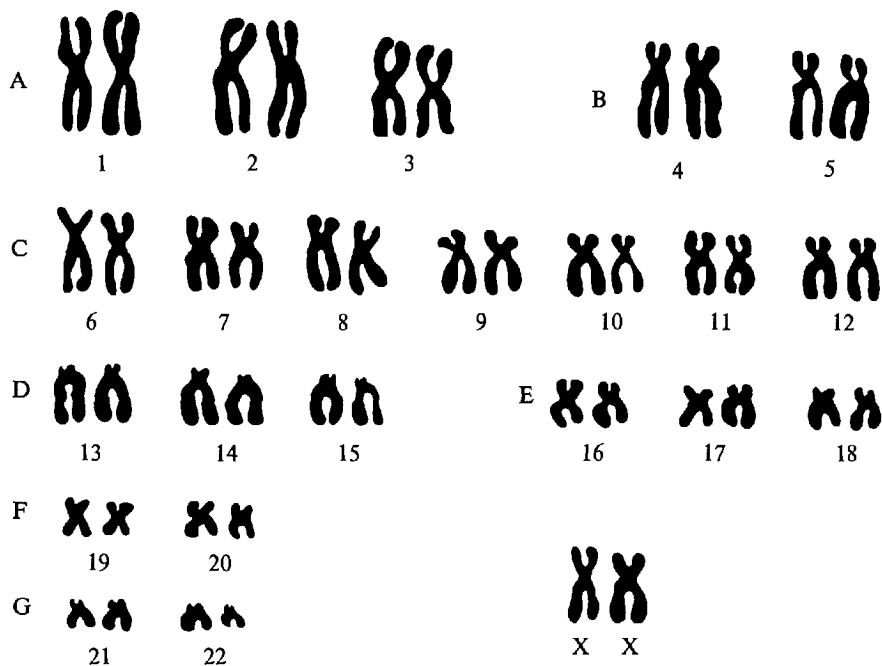


Рис III 4 Хромосомный набор женщины

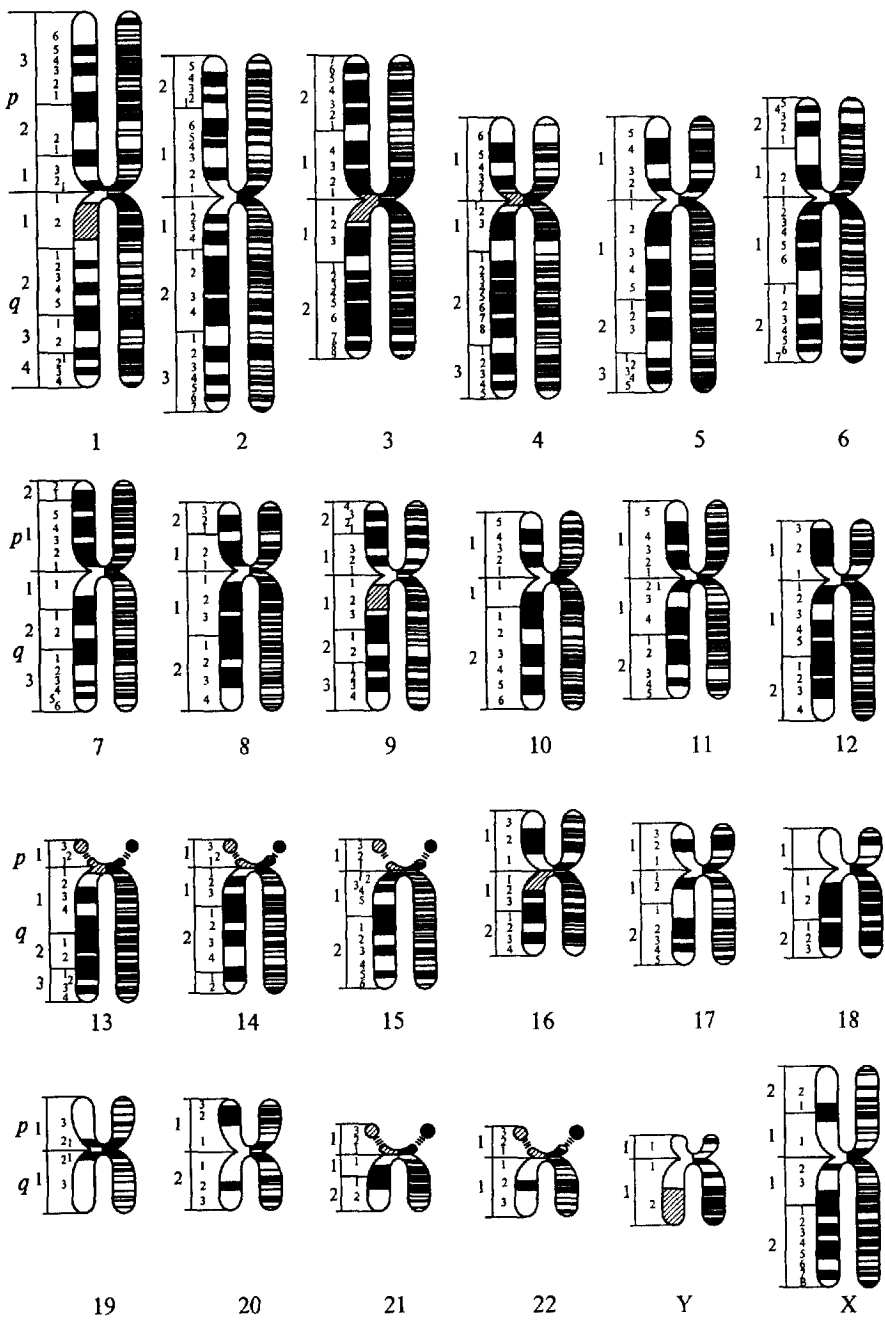


Рис. III.5. Схематическое изображение дифференциальной окраски хромосом человека по G-методу



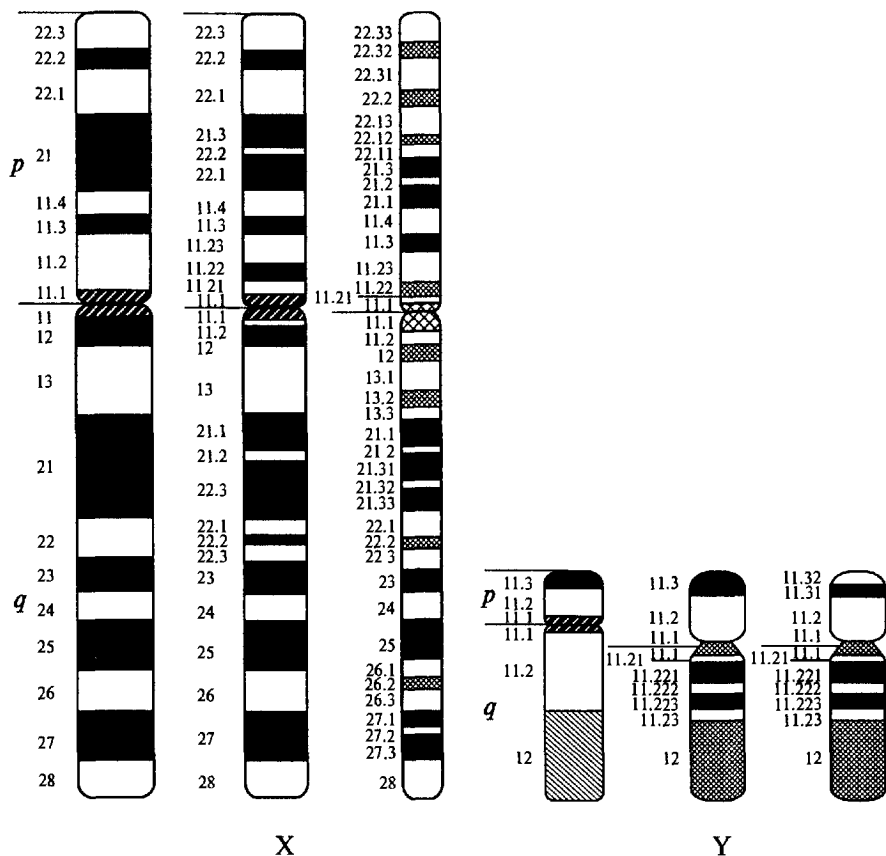


Рис. III.6. Структура X- и Y-хромосомы человека при дифференциальной окраске с тремя уровнями разрешения:

Слева — примерно 400 полос на гаплоидный набор, в центре — примерно 550, справа — 850 полос

свойственную последовательность разношироких полос. Это позволяет точно идентифицировать любую из хромосом и обнаруживать относительно крупные изменения в их структуре. При анализе *метафазных хромосом* средней конденсации можно четко различить около 350—400 относительно крупных сегментов на гаплоидный набор. На стадиях, предшествующих метафазе, хромосомы менее спирализованы и поэтому имеют большую поперечную подразделенность. Были разработаны методы анализа хромосом на делящихся клетках в стадии *прометафазы*. Использование этого методического подхода позволило получить хромосомы с разной степенью сегментации — от 800 до 2500 сегментов на гаплоидный набор. На рис. III.6 представлены дифференциально окрашенные X и Y-хромосомы с различными уровнями спирализации. Исполь-

зованный подход дает возможность точно устанавливать точки разрывов в перестроенных хромосомах, даже если в перестройку вовлечены небольшие участки хромосом.

Поперечная исчерченность, обнаруживаемая различными методами, в принципе выявляет одни и те же сегменты хромосомы и является результатом неравномерной конденсации хроматина по всей ее длине. В зависимости от степени спирализации ДНК в хромосоме выделяют **гетерохроматиновые** и **эухроматиновые** районы, для которых характерны различные функциональные и генетические свойства.

Гетерохроматиновый район представляет собой участок конденсированного хроматина (высокоспирализованная ДНК), который выявляется при дифференциальном окрашивании в виде темных полос. Присутствие гетерохроматина можно обнаружить и в интерфазном ядре, где он отчетливо выявляется в виде интенсивно окрашенных глыбок хроматина. Считывания генетической информации с данных участков не происходит. Различают **структурный** и **факультативный** гетерохроматин. Структурный гетерохроматин постоянно присутствует в определенных регионах хромосомы. Например, он всегда обнаруживается вокруг центромер всех хромосом. Факультативный гетерохроматин появляется в хромосоме при сверхспирализации эухроматиновых районов. Факультативной гетерохроматизацией может быть охвачена целая хромосома. Так, в клетках женского организма одна из X-хромосом полностью инактивирована путем гетерохроматизации уже на ранних этапах эмбрионального развития. Ее можно обнаружить в виде глыбки гетерохроматина на периферии ядра. Такая инактивированная X-хромосома называется половым хроматином, или тельцем Барра (рис. III.7). Благодаря гетерохроматизации X-хромосомы в клетках женского организма происходит выравнивание количества генов, функционирующих в мужском и женском организмах, поскольку у мужчин имеется только одна X-хромосома.

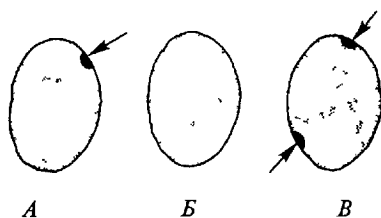
Эухроматиновые регионы хромосом в интерфазном ядре не видны, поскольку представлены хроматином в деконденсированном состоянии. Это указывает на их высокую метаболическую активность. Действительно, эухроматиновые районы содержат уникальные гены, контролирующие синтез различных белков. При дифференциальном окрашивании метафазных хромосом они определяются как светлые полосы.

Изучение химического состава хромосом показало, что они состоят из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), гистонов, негистонных белков и небольшого количества РНК. Молекула ДНК несет отрицательные заряды, распределенные по всей длине, а присоединенные к ней белки, гистоны, заряжены положительно.

В каждой хромосоме содержится только одна молекула ДНК. Однако размеры молекул ДНК хромосом огромны. Они могут до-

Рис. III 7. Клетки слизистой оболочки ротовой полости

*А* — клетки женщины имеют одно тельце Барра, *Б* — клетки мужчины, тельце Барра отсутствует, *В* — клетки мужчины с хромосомной патологией (XXXУ), присутствуют два тельца Барра



стигать сотен микрометров и даже сантиметров. В кариотипе человека самая большая хромосома — 1-я; длина ее полностью раскрученной ДНК составляет около 7 см, что значительно больше не только размеров ядра клетки, но и самой клетки. Суммарная длина молекул ДНК всех хромосом одной клетки человека составляет более 170 см.

Несмотря на свои гигантские размеры, молекулы ДНК функционируют в пределах таких микрообразований, как хромосомы. Поэтому хромосомы ядер клеток должны представлять собой сильно укороченные (конденсированные) структуры ДНК. Это достигается за счет специфической укладки молекул ДНК — многоуровневой спирализации. Основной структурной единицей хромосомы является нуклеосома (рис. III.8). Каждая нуклеосома содержит по

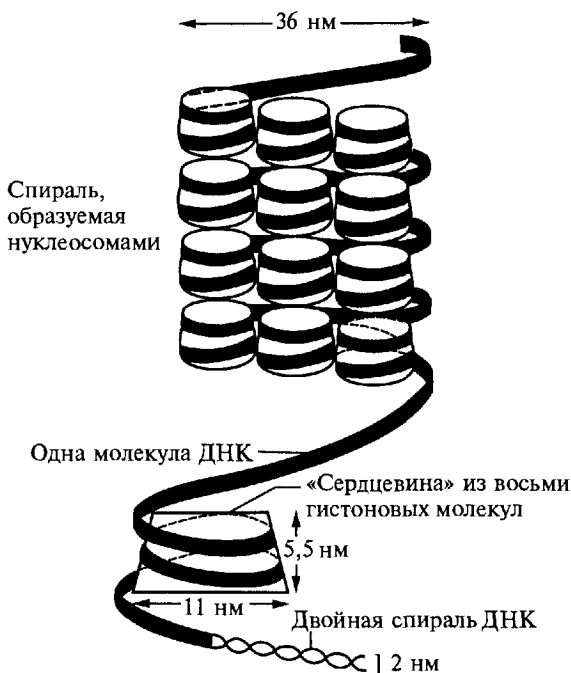


Рис. III 8 Структура нуклеосом и их соотношение с хромосомой и молекулой ДНК

две молекулы четырех различных типов гистонов, объединенных в октамер (восьмигранник), обвитый нитью ДНК. Нуклеосомы и соединяющие их участки ДНК формируют спиральную структуру — хроматиновое волокно. На каждый виток такой спирали приходится 6 нуклеосом. Так формируется структура хромосомы (рис. III 9).

Подобная организация позволяет упаковывать очень длинную молекулу ДНК в компактную структуру. При конденсации происходит уменьшение длины молекулы ДНК в 10 тыс. раз, так что конденсированные хромосомы в среднем имеют длину порядка 200 нм (т.е.  $200 \cdot 10^{-9}$  м). Это обеспечивает возможность точного и быстрого деления генетического материала материнской клетки между дочерними клетками (митоз) и уменьшение числа хромосом вдвое при образовании половых клеток (мейоз).

Хромосомы выполняют функцию основного генетического аппарата клетки. В них в линейном порядке расположены *гены*, каждый из которых занимает строго определенное место, называемое **локусом**. Альтернативные формы гена (т.е. различные его состояния), занимающие один и тот же локус, называются **аллелями** (от греч. *allēlōn* — взаимно другой, иной). Любая хромосома содержит только единственный аллель в данном локусе, несмотря на то что в популяции могут существовать два, три и более аллелей одного гена.

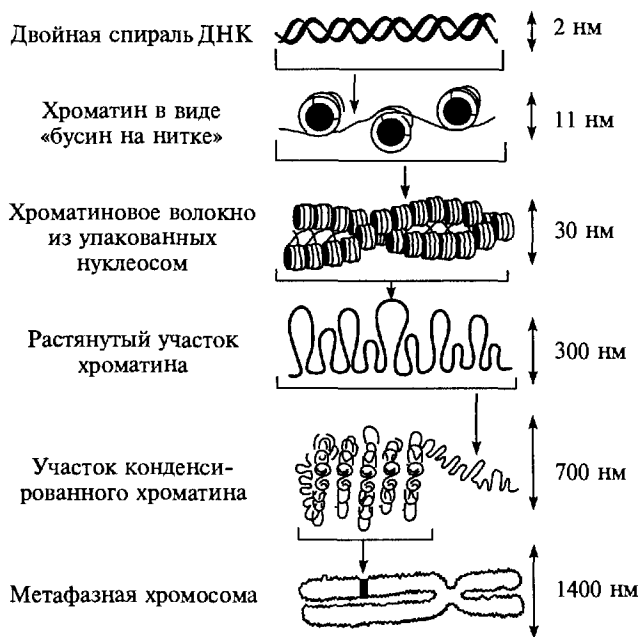


Рис. III.9. Общая схема строения хромосомы

### III.3. ХРОМОСОМНАЯ ТЕОРИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

В 1902 г., вскоре после вторичного открытия законов Менделя, два генетика — А. Сэттон и Т. Бовери независимо друг от друга обнаружили удивительное сходство между поведением хромосом во время образования половых клеток и оплодотворения и наследованием признаков организма. Они высказали ряд предположений, согласно которым: 1) хромосомы являются носителями наследственных факторов (термин «ген» был введен в обиход только в 1909 г. В. Иогансенон), 2) каждая пара факторов локализована в паре гомологичных хромосом, 3) каждая хромосома несет только по одному специфическому, уникальному фактору, 4) каждая хромосома содержит множество различающихся факторов, поскольку число признаков у любого организма гораздо больше числа его хромосом. Эти идеи заложили основу «хромосомной теории наследственности».

Менделевский закон расщепления можно объяснить особенностями поведения хромосом во время мейоза. При образовании гамет распределение аллелей одной пары гомологичных хромосом происходит независимо от распределения других пар аллелей. Поскольку гаплоидное число хромосом в клетках человека равно 23, возможное число комбинаций в мужских или женских гаметах составляет  $2^{23}$ .

#### III.3.1. Сцепление генов

В 1906 г. В. Бэтсон и Р. Пеннет, скрещивая две расы душистого горошка, различавшихся по двум парам признаков, не обнаружили в F<sub>2</sub> расщепления в отношении 9:3:3:1. Признаки оставались в исходных родительских комбинациях. Они назвали это явление притяжением. Генетический анализ, проведенный на плодовой мушке дрозофиле Т. Г. Морганом и его учениками, показал, что основой притяжения генов являются хромосомы. Все гены, находящиеся в одной хромосоме, связаны между собой материальным субстратом хромосомы и в силу этого попадают в одну гамету. Гены, расположенные в одной хромосоме и наследующиеся целой группой, получили название **группы сцепления**. Явление совместного наследования генов, ограничивающее их свободное комбинирование в мейозе, назвали **сцеплением генов**.

В одном из экспериментов Т. Г. Морган провел несколько серий возвратного скрещивания между дрозофилой с серым телом и длинными крыльями и дрозофилой, у которой были черное тело и короткие крылья. Серое тело и длинные крылья доминируют. Во всех сериях Морган получал одни и те же результаты: 41,5 % по-

томков имели серое тело, длинные крылья; 41,5 % — черное тело, короткие крылья; 8,5 % — серое тело, короткие крылья и 8,5 % — черное тело, длинные крылья. Если бы аллели, контролирующие развитие этих признаков, находились в одной и той же паре хромосом (т. е. были полностью сцеплены), в потомстве было бы 50 % мух с серым телом, длинными крыльями и 50 % — с черным телом, короткими крыльями. Если бы гены, контролирующие эти признаки, лежали в разных хромосомах (т. е. не были сцеплены), они должны были бы распределяться независимо и давать 25 % потомков с серым телом, длинными крыльями; 25 % — с серым телом, короткими крыльями; 25 % — с черным телом, длинными крыльями и 25 % — с черным телом, короткими крыльями. Большинство потомков (83 %) повторило исходные родительские фенотипы, что говорило о сцеплении изученных генов. Однако, помимо мух с родительскими фенотипами, появились 17 % особей с новыми сочетаниями признаков, свидетельствовавшими о неполном сцеплении. Эти новые фенотипы были названы **рекомбинантами**, а потомки — **рекомбинантами**. Появление рекомбинантных сочетаний аллелей у 17 % потомков объясняется обменом между гомологичными хромосомами во время мейоза. Это явление получило название **кроссинговера**. Морган предположил, что кроссинговер (обмен аллелями) происходит в результате разрыва и обмена участками гомологичных хромосом во время образования хиазм. Образование хиазм, которые можно непосредственно наблюдать под микроскопом, является цитологическим подтверждением кроссинговера (как генетического явления).

Процент рекомбинантных потомков, от опыта к опыту, для исследованных признаков оставался постоянной величиной. На этом основании А. Стертевант (ученик и сотрудник Моргана) высказал предположение о линейном расположении генов по хромосоме и показал, что величина кроссинговера (выражаемая в процентах) является функцией расстояния между генами. Чем больше расстояние, тем чаще образуются хиазмы, а следовательно, выше процент рекомбинантов, и, наоборот, чем меньше расстояние между генами, тем меньше процент рекомбинантных потомков.

Таким образом, *относительные расстояния между генами можно измерять в процентах кроссинговера между ними*. Принято считать, что 1 % кроссинговера равен 1 сантиморганиде (в честь Т. Г. Моргана).

### III.3.2. Хромосомные карты

Т. Г. Морган и его сотрудники были первыми, кто использовал явление кроссинговера для составления генетических карт хромосом. *Генетическая карта* — это схема линейного расположения ге-

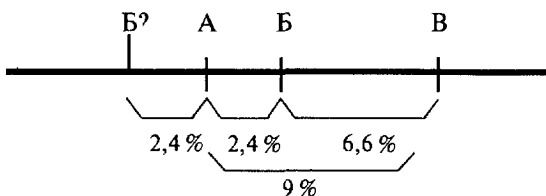


Рис. III.10. Схема определения последовательности генов в хромосоме

нов, локализованных в одной группе сцепления. Карта хромосомы строится путем перевода частоты рекомбинаций между генами в относительные расстояния на хромосоме, выраженные в морганидах. Например, если частота рекомбинаций между генами А и Б равна

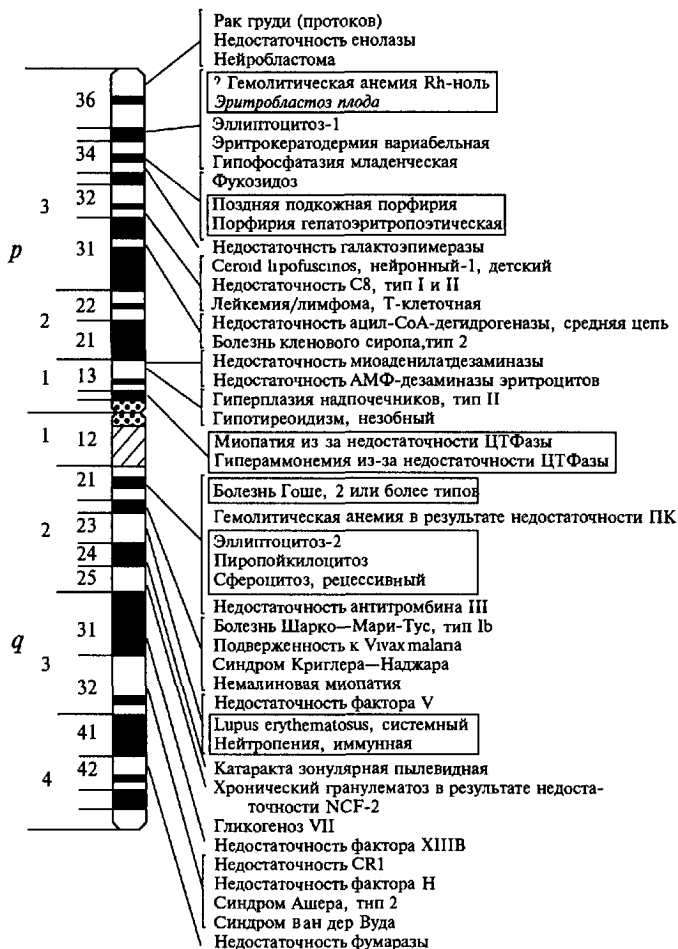


Рис. III.11 Генетическая карта 1-й хромосомы человека

2,4%, то это свидетельствует, что они расположены на одной и той же хромосоме на расстоянии 2,4 сантиморганиды друг от друга. Если частота рекомбинаций между генами Б и В составляет 6,6%, то они разделены расстоянием 6,6 сантиморганид. Однако приведенные данные не позволяют определить точную последовательность расположения генов на хромосоме (рис. III.10), и только оценив расстояние между генами А и В (в данном случае 9%), можно уверенно сказать, что ген Б должен находиться между генами А и В.

Таким образом, с помощью кроссинговера можно определить группу сцепления и места расположения генов относительно друг друга. Факт сцепления свидетельствует, что гены находятся в одной хромосоме. Однако свободное их сочетание еще не доказывает, что они расположены в разных хромосомах. Если частота ре-

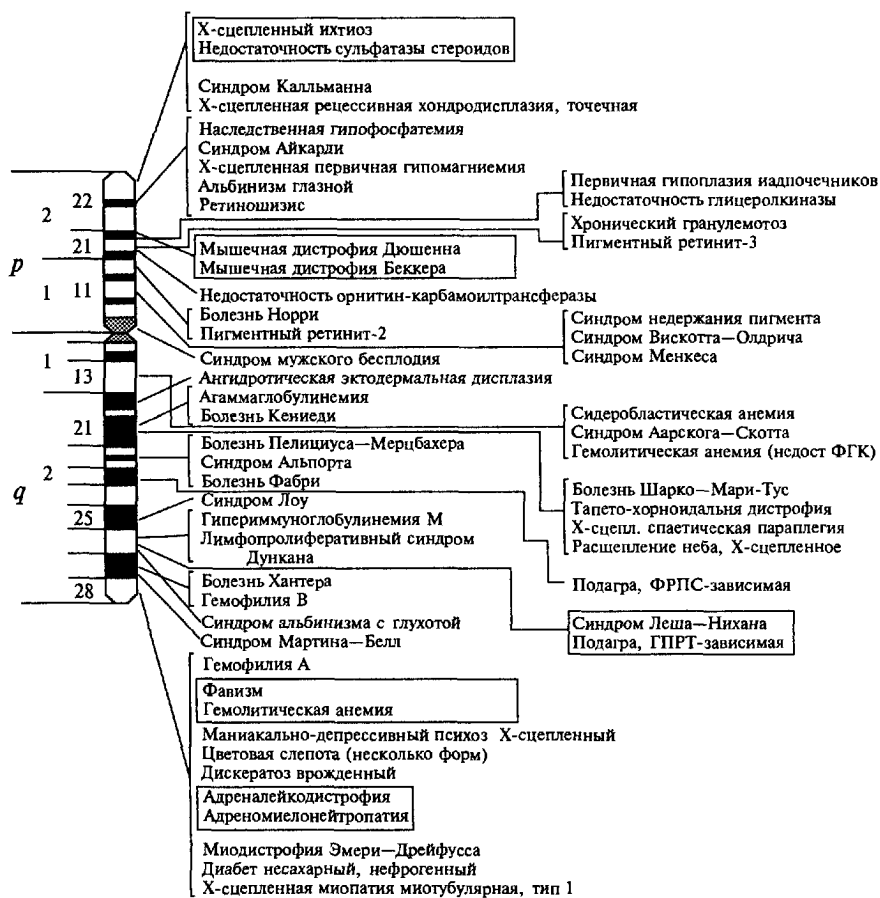


Рис. III.12. Генетическая карта X-хромосомы человека



комбинаций составляет 50 %, то результаты анализа фенотипа потомков не будут отличаться от результатов анализа расщепления при независимом наследовании генов (см. гл. V). Это может происходить, если исследованные гены расположены на значительном расстоянии друг от друга. Для обозначения генов, находящихся в одной и той же хромосоме, но, возможно, и не сцепленных между собой, используется понятие **синтении** (от греч. *syn* — вместе + *tainia* — лента). Понятие синтении отражает, таким образом, материальную непрерывность хромосомы как реального материального объекта и не несет сегрегационного смысла.

Долгое время полагали, что число групп сцеплений у человека равно гаплоидному набору хромосом и составляет 23 группы. *В настоящее время доказано, что у человека имеется 25 групп сцепления.* 22 группы отождествляют с числом пар аутосомных хромосом (22 пары), X-хромосома и Y-хромосома рассматриваются как две независимые группы сцепления, и гены, локализованные в ДНК митохондрий, формируют 25-ю группу сцепления.

К настоящему времени для человека получены подробные цитологические карты всех хромосом, включая хромосому митохондрий. В качестве примера приведена карта 1-й (рис. III.11) и X-хромосомы (рис. III.12) человека. Установлена (картирована) точная хромосомная локализация более чем для 6 тысяч генов, что составляет только около 15 % от общего числа генов в геноме. В настоящее время хромосомная теория наследственности, сохраняя и дополняя основные классические представления, отражает современные знания о молекулярной организации хромосом, их функционировании как единой материальной структуры в системе целостного генотипа.

## ГЛАВА IV. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Свойство организмов воспроизводить себе подобных, т. е. передавать потомкам свои признаки и особенности развития, основано на передаче из поколения в поколение *наследственной информации*.

В начале XX в. В. Саттон и Т. Бовери предположили, что хромосомы являются носителями наследственной информации. Позднее анализ химического состава хромосом выявил наличие в их структуре различных типов белков и нуклеиновых кислот. Значительно большее разнообразие химических и пространственных структур белков по сравнению с нуклеиновыми кислотами долгое время поддерживало предположение о решающей роли белков в передаче наследственной информации. Потребовалось несколько десятков лет, чтобы окончательно убедиться, что материальным носителем этой информации является только одна из составных частей хромосомы — молекула *дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ДНК).

### IV.1. ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

История изучения нуклеиновых кислот начинается с 1869 г., когда швейцарский химик Ф. Мишер обнаружил в клеточном ядре особые вещества, обладающие свойствами кислот. Он дал им название нуклеиновых кислот (от лат. *nucleus* — ядро). Долгое время нуклеиновые кислоты не привлекали внимания исследователей. И только после того как в опытах английского бактериолога Ф. Гриффита (1928) была продемонстрирована способность пневмококков к *трансформации*, было выдвинуто предположение о том, что «трансформирующий агент», отождествляемый с «веществом наследственности», находится в ядре. Суть эксперимента Гриффита заключалась в следующем. При введении мышам непатогенных штаммов пневмококков (рис. IV.1) животные не заболели (Б). При введении патогенных штаммов мыши гибли (А), однако при введении патогенных микробов, убитых нагреванием, мыши оставались здоровыми (В). Гриффит показал, что при одновременном введении

живых непатогенных и убитых патогенных микробов мыши погибли (Г). Гриффит заключил, что живые микробы непатогенного штамма в присутствии клеток штамма патогенного приобретают наследственно закрепленные свойства патогенности (*трансформируются*). В последующем было доказано, что трансформация происходит не только в живом организме, но и *in vitro*, т. е. в пробирке.

Следующее замечательное открытие принадлежит О. Эвери, К. МакЛеод и М. МакКарти, которые в 1944 г. точно определили химическую природу «трансформирующего агента» и идентифицировали его как дезоксирибонуклеиновую кислоту. Чистая ДНК, выделенная из клеток патогенного штамма, при добавлении в культуру непатогенных клеток трансформировала последние, прида-

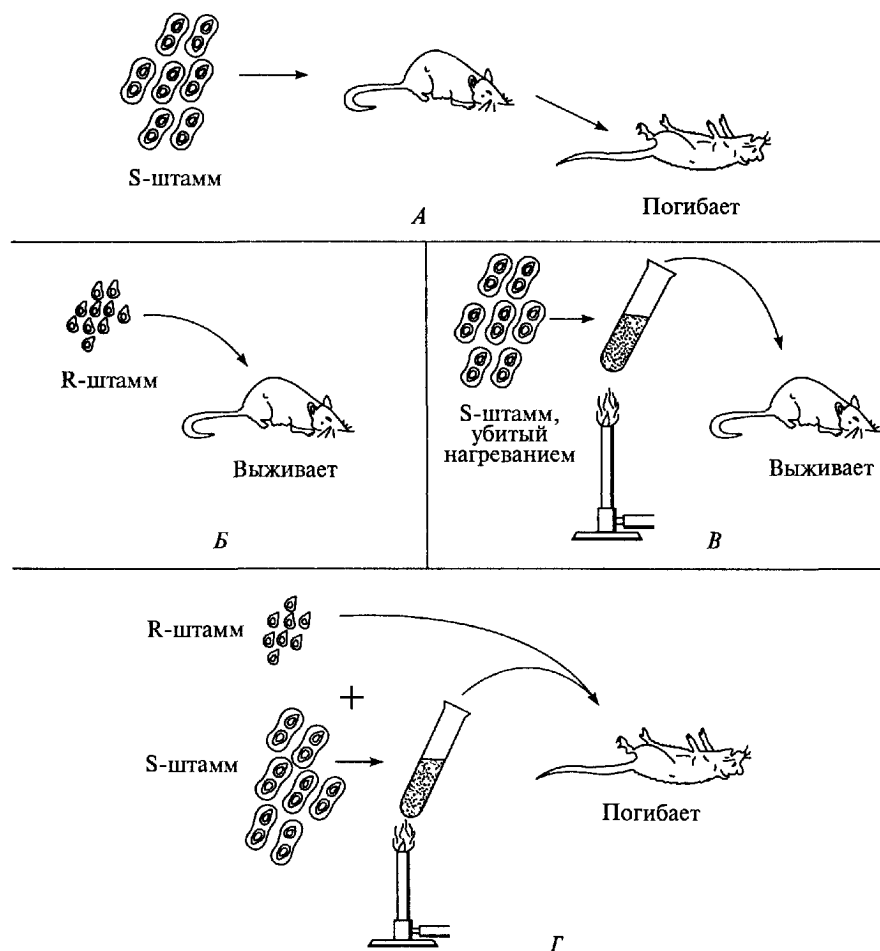


Рис. IV.1. Схема эксперимента Ф. Гриффита

вая им свойства патогенности. Это новое свойство передавалось при дальнейшем размножении. При обработке трансформирующего агента специфическими веществами, разрушающими ДНК, трансформация не осуществлялась. Таким образом, было получено прямое доказательство генетической роли ДНК. Еще одним шагом в доказательстве генетической роли нуклеиновой кислоты является открытие **правила эквивалентности**, согласно которому в ДНК, выделенных из организмов различных видов, соотношение пуриновых и пиримидиновых оснований всегда одно и то же и составляет 1:1 (правило Э. Чаргаффа).

К началу 50-х гг. было получено множество данных (на различных объектах), свидетельствующих об универсальности ДНК как носителя генетической информации. Большое количество экспериментов было проведено на вирусах. Вирусы, как было сказано ранее, имеют относительно простое строение: они состоят из белковой оболочки, содержащей атомы серы, и заключенной внутри нее молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей атомы фосфора. В 1952 г. А. Херши и М. Чейз проводили эксперименты с бактериофагом T2 — особым видом вируса, убивающим зараженную бактериальную клетку (отсюда и название «бактериофаг», т. е. пожираТЕЛЬ бактерии). Бактериофаг, проникая в кишечную палочку *Escherichia coli* (*E. coli*), быстро в ней размножается. Экспериментаторы размножали бактериофаги в клетках *E. coli*, которые росли на двух различных средах: на среде, содержащей радиоактивный изотоп серы ( $^{35}\text{S}$ ), и на среде, содержащей радиоактивный изотоп фосфора ( $^{32}\text{P}$ ). Фаги, которые размножились на клетках, выросших на среде с радиоактивным изотопом серы, включали  $^{35}\text{S}$  только в свои белковые оболочки. Фаги, размножившиеся на клетках, которые выросли на среде с радиоактивным фосфором, содержали ДНК, меченную  $^{32}\text{P}$ . Затем полученными бактериофагами заражали клетки *E. coli*, выращенные на обычной среде. Через короткое время эти клетки интенсивно встряхивали, чтобы отделить бактериофаги от стенок *E. coli*. Затем делали анализ бактерии на наличие радиоактивности. Оказалось, что бактерии, зараженные фагами, выросшими на  $^{35}\text{S}$ , не содержали радиоактивной метки, в то время как бактерии, зараженные фагами, размножившимися на  $^{32}\text{P}$ , были радиоактивными. Полученные результаты позволили авторам сделать два принципиальных вывода: 1) в бактериальную клетку проникает только фаговая ДНК, которая, размножаясь в клетке *E. coli*, дает начало многочисленному потомству; 2) наследственным материалом является ДНК, которая определяет не только структуру и свойства ДНК потомства, но и свойства фаговых белков.

В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик на основании результатов рентгеноструктурного анализа и биохимических данных предложили пространственную модель структуры ДНК, объясняющую все ее свойства. Согласно предложенной модели молекула ДНК состоит из двух

комплементарных (соответствующих) нитей. М. Мезельсон и Ф. Сталь доказали *полуконсервативный* механизм репликации (удвоения) ДНК.

Выяснение структуры и функции нуклеиновых кислот позволило понять, каким образом живые организмы воспроизводят себя и как осуществляются кодирование генетической информации, ее хранение и реализация, необходимые для протекания всех жизненных процессов.

К настоящему времени существенным образом обогащены знания о структуре и функции ДНК, значительно расширены возможности для исследований. Было обнаружено, что ДНК может повреждаться и может восстанавливаться, что молекулы ДНК могут обмениваться друг с другом частями, закручиваться и раскручиваться. Было показано, что ДНК служит матрицей для синтеза РНК, а также сама способна синтезироваться в процессе обратной транскрипции с РНК. ДНК функционирует не только в ядре, но и в митохондриях. В настоящее время исследователи способны определять последовательность нуклеиновых оснований в ДНК и осуществлять ее синтез.

## IV.2. ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нуклеиновая кислота представляет собой гигантскую полимерную молекулу, построенную из многочисленных повторяющихся мономерных звеньев, называемых нуклеотидами. Нуклеотид со-

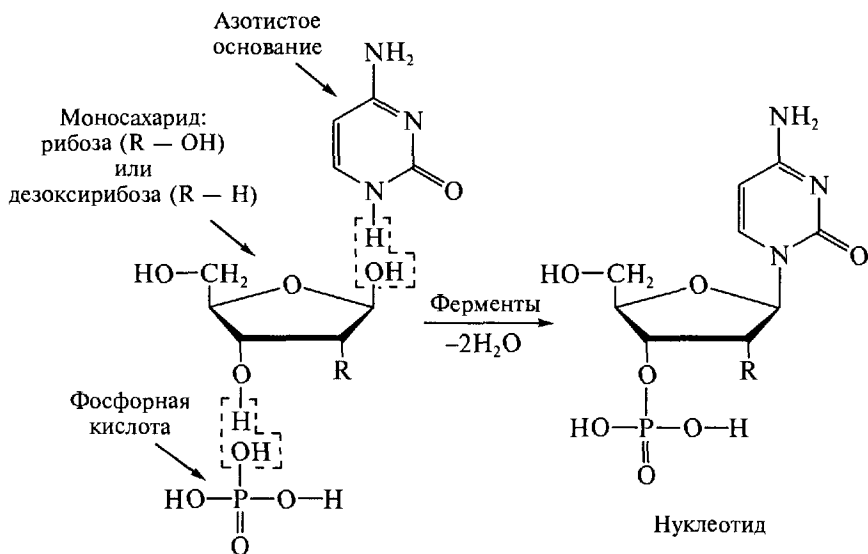


Рис. IV.2. Строение и составные части нуклеотида

стоит из азотистого основания, сахара и остатка фосфорной кислоты (рис. IV.2).

**Азотистые основания** представляют собой производные одного из двух классов соединений — пуринового или пиримидинового ряда (рис. IV.3). В нуклеиновых кислотах присутствуют два производных пурина — *аденин* (обозначаемый А) и *гуанин* (Г) и три производных пиримидина — *цитозин* (Ц), *тимин* (Т) и *урацил* (У). В состав ДНК входят аденин, гуанин, цитозин и тимин. В структуре РНК тимин заменен другим пиримидином — урацилом.

**Сахар**, входящий в состав нуклеотида, содержит пять углеродных атомов, т.е. представляет собой пентозу, которая может присутствовать в одной из двух форм: **рибозы** и **дезоксирибозы** (рис. IV.4). Различие между ними состоит в том, что атом водорода

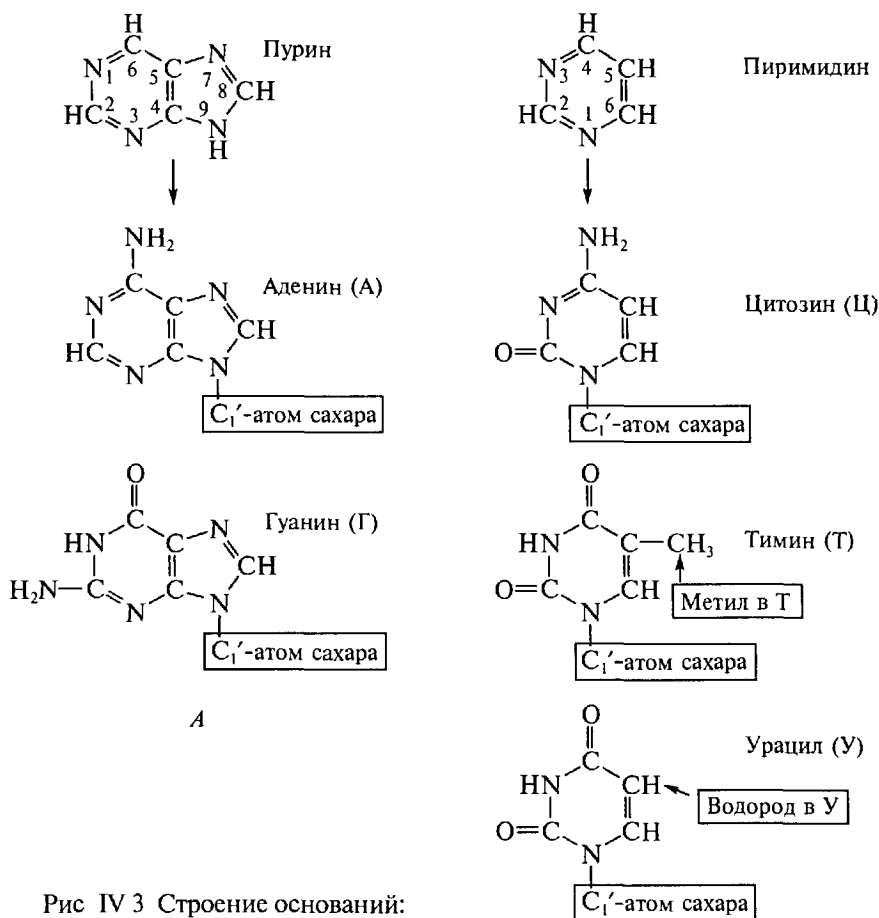
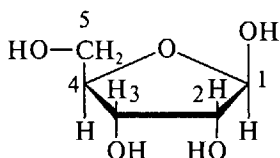


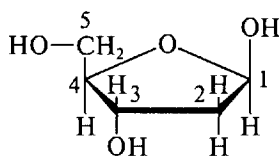
Рис IV 3 Структура оснований:

А — производные пурина; Б — производные пиримидина

Б

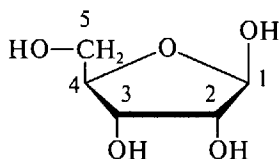


$\beta$ -Рибоза

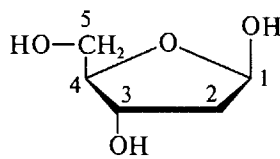


$\beta$ -2-Дезоксирибоза

В сокращенных формулах связи С—Н не изображаются:



$\beta$ -Рибоза



$\beta$ -2-Дезоксирибоза

Рис. IV.4. Структура рибозы и дезоксирибозы

при втором атоме углерода дезоксирибозы в рибозе замещен гидроксильной группой ( $-\text{OH}$ ). Сахар присоединяется к одному из оснований с помощью гликозидной связи, соединяющей 1-й углеродный атом пентозы с 1-м атомом азота производных пиримидина или с 9-м атомом азота производных пурина. В зависимости от формы пентозы различают два типа нуклеиновых кислот — дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и рибонуклеиновую кислоту (РНК).

Нуклеиновые кислоты являются кислотами потому, что в их молекулу входит остаток фосфорной кислоты ( $-\text{HPO}_3$ ). В результате взаимодействия молекулы фосфорной кислоты с 3'-гидроксильной группой предшествующего нуклеотида и 5'-гидроксильной группой последующего образуется основная цепь нуклеиновой кислоты (фосфат — сахар — фосфат — са-

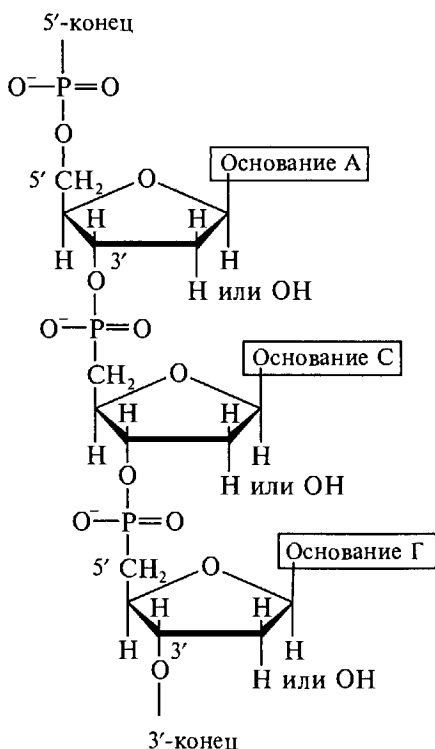


Рис. IV.5. Схема формирования остова нуклеиновой кислоты

хар и т. д.), к которой присоединяются разные азотистые основания (рис. IV.5). Порядок следования оснований вдоль цепи носит название **первичной структуры** нуклеиновой кислоты. Последовательность оснований определяется в направлении от 5'- к 3'-углеродному атому пентозы.

### IV.2.1. Строение ДНК

Пространственная конфигурация молекул ДНК была установлена в 1953 г. Это открытие было удостоено высшей научной награды — Нобелевской премии.

Согласно модели, предложенной Дж. Уотсоном и Ф. Криком, молекула ДНК представляет собой две параллельные неразветвленные полинуклеотидные цепи, закрученные вокруг общей оси в двойную правостороннюю спираль. Диаметр двойной спирали равен 20 нм с шагом около 3,4 нм, на каждый виток приходится 10 пар нуклеотидов, поскольку расстояние между соседними парами составляет 0,34 нм (рис. IV.6). Направление цепей взаимно противоположно. На 5'-конце цепи ДНК всегда расположен свободный фосфат у 5'-атома углерода; на противоположном 3'-конце — свободная ОН-группа у 3'-атома углерода. Сахарно-фосфатный остов располагается по периферии спирали, а азотистые основания находятся внутри ее. Между основаниями образуются специфические водородные связи (рис. IV.7).

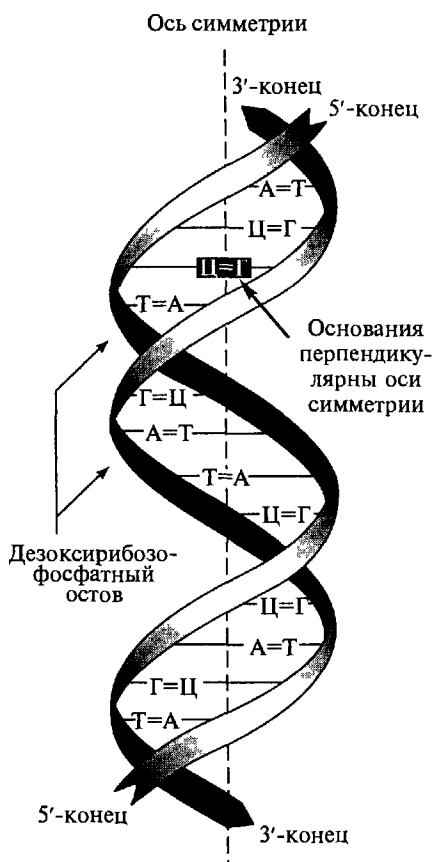


Рис. IV.6. Схема строения молекулы ДНК

В 50-е годы было установлено, что в ДНК, выделенной из клеток различных организмов, молярная сумма пуриновых оснований (аденин + гуанин) всегда равна сумме пиримидиновых (цитозин + тимин). Содержание аденина равно содержанию тимина, а содержание гуанина — количеству цитозина (правило Э. Чаргаффа).



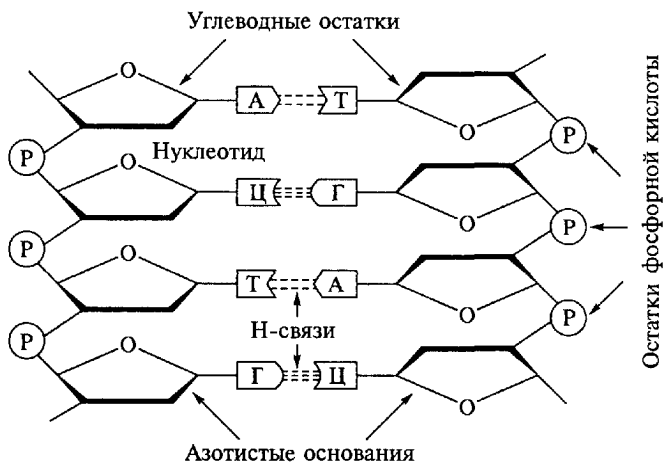


Рис. IV.7. Комплементарность цепей в молекуле ДНК

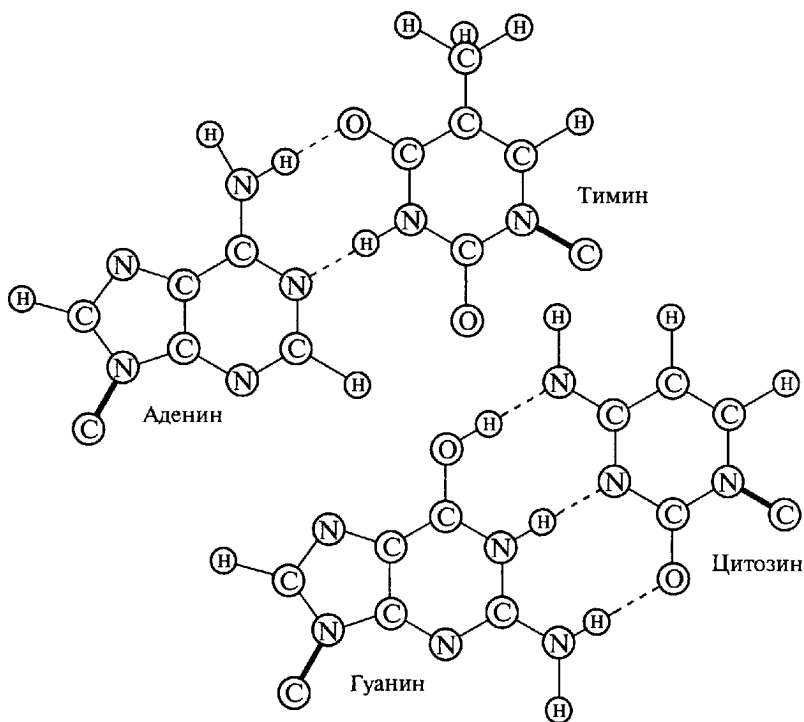


Рис. IV.8. Спаривание аденина с тиминном и гуанина с цитозином

Водородные связи возникают между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи в результате избирательного спаривания оснований. Аденин всегда образует водородные связи с тимином (А-Т), а гуанин с цитозином (Г-Ц). Правило образования двунитевой структуры ДНК (А-Т, Г-Ц) называется правилом **комплементарности**. (лат. *complementum* — дополнение). Образование водородных связей между комплементарными парами обусловлено их пространственным соответствием (рис. IV.8). Это приводит к тому, что нуклеотидные последовательности двух антипараллельных цепей ДНК всегда строго комплементарны друг к другу, а порядок чередования нуклеотидов в обеих цепях ДНК оказывается взаимообусловленным. Именно комплементарностью определяется точное воспроизведение последовательности оснований при копировании (репликации) молекул ДНК.

Водородные связи между парами комплементарных нуклеотидов (две для пары А-Т и три для пары Г-Ц) относительно непрочные. Поэтому комплементарные нити молекулы ДНК могут разделяться и соединяться вновь при изменении некоторых условий (например, изменении температуры или концентрации солей). Разделение двухцепочечной ДНК называется **денатурацией**, а обратный процесс — образование двухцепочечной структуры ДНК — **гибридизацией**. Очевидно, что в реакцию гибридизации могут вступать только комплементарные друг другу нуклеотидные последовательности одноцепочечных молекул.

Цепь, содержащая информацию о строении белка (в направлении 5'—3'), называется **смысловой** цепью, а комплементарная — **антисмысловой**. Антисмысловая цепь имеет большое значение при стабилизации структуры двойной спирали ДНК и участвует в процессах *репликации* и репарации (восстановления) поврежденных участков ДНК. Молекулы ДНК являются гигантскими полимерами. Единицами измерения длины молекулы приняты: пары нуклеотидов (п.н.), тысячи пар нуклеотидов — килобазы (кб), миллионы пар оснований — мегабазы (мб).

У человека гаплоидный набор содержит  $3,2 \cdot 10^9$  пар нуклеотидов, или 3,2 миллиарда пар оснований. Почти вся ДНК клетки содержится в ядре в виде 46 плотно упакованных, суперскрученных за счет взаимодействий с ядерными белками, структурах — хромосомах. Сравнительно небольшая часть ДНК (около 5%) локализована в митохондриях.

#### IV.2.2. Строение и функции РНК

Молекулы РНК в отличие от ДНК являются одонитевыми структурами. Схема построения РНК аналогична ДНК: основу образует сахарно-фосфатный остов, к которому присоединяются азо-

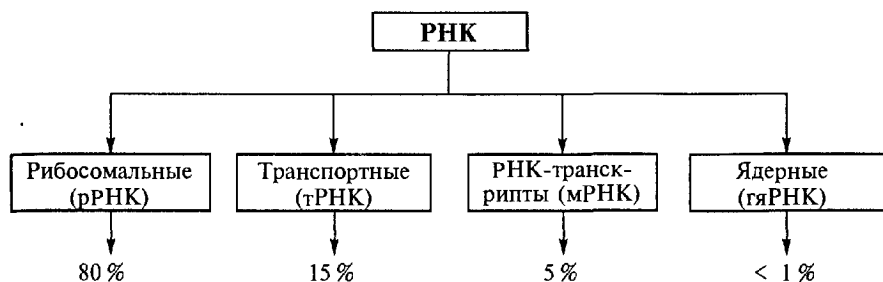


Рис. IV.9. Соотношение видов РНК в клетке

тистые основания. Различия химического строения, как было сказано выше, заключаются в следующем: дезоксирибоза, присутствующая в ДНК, заменена на молекулу рибозы, а тимин представлен другим пиримидином — урацилом.

Молекулы РНК в зависимости от выполняемых функций подразделяются на три основных вида: информационные, или матричные (мРНК), транспортные (тРНК) и рибосомальные (рРНК). В ядре клеток эукариот содержится РНК четвертого вида — гетерогенная ядерная РНК (гяРНК), которая является точной копией соответствующей ДНК (рис. IV.9).

Функции, выполняемые РНК, состоят в следующем: мРНК переносят информацию о структуре белка от ДНК к рибосомам, т.е. являются матрицей для синтеза белка; тРНК переносят аминокислоты к рибосомам, специфичность такого переноса обеспечивается тем, что имеется 20 типов тРНК, соответствующих 20 аминокислотам; рРНК образуют в комплексе с белками рибосому, в которой происходит синтез белка; гяРНК является точным транскриптом ДНК, которая, подвергаясь специфическим изменениям, превращается (созревает) в зрелую мРНК.

Молекулы РНК значительно меньше молекул ДНК. Самой короткой является тРНК, состоящая из 75 нуклеотидов.

### IV.3. СОХРАНЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ ОТ ПОКОЛЕНИЯ К ПОКОЛЕНИЮ

При размножении зигота, образовавшаяся в результате слияния гамет, дает начало миллионам и миллиардам клеток тела. Каждая исходная молекула ДНК дает начало двум новым молекулам ДНК, с сохранением в неизменном виде всех особенностей исходной молекулы. Процесс удвоения ДНК, происходящий во время синтетической (S) стадии интерфазы, носит название **репликации**. Во время репликации информация, закодированная в последовательности нуклеиновых оснований молекулы родительской

ДНК, передается с максимальной точностью дочерним ДНК. Вкратце рассмотрим схему репликации.

В 1956 г. А. Корнберг выделил фермент, который был способен связывать свободные нуклеотиды друг с другом, и дал ему название **ДНК-полимераза**. В последующие годы были обнаружены и другие виды полимераз, также способных удлинять цепи ДНК в направлении  $5' \rightarrow 3'$ , последовательно прибавляя по одному нуклеотиду к  $3'$ -ОН-концу цепи. ДНК-полимераза может строить лишь одну цепь молекулы ДНК. Обнаружение ДНК-полимеразы стало первым практическим шагом анализа биохимических механизмов репликации.

Способ репликации, характерный для всех эукариот, в том числе и человека, известен под названием **полуконсервативной репликации** (рис. IV.10). В начале процесса репликации особый фермент — хеликаза (от греч. helix — спираль) — расплетает родительскую ДНК на две нити, каждая из которых служит матрицей, определяющей последовательность новой, комплементарной цепи ДНК. При полуконсервативной репликации дочерние клетки первого поколения получают только одну из нитей ДНК родительской клетки. Вторая нить синтезируется заново, при этом она комплементарна родительской цепи. Процесс повторяется при образовании дочерних клеток второго поколения. Таким образом, только две из четырех дочерних клеток второго поколения содержат по одной цепи исходной родительской ДНК.

Поскольку ДНК-полимераза катализирует репликацию только в одном направлении ( $5' \rightarrow 3'$ ), непрерывно достраивается только одна

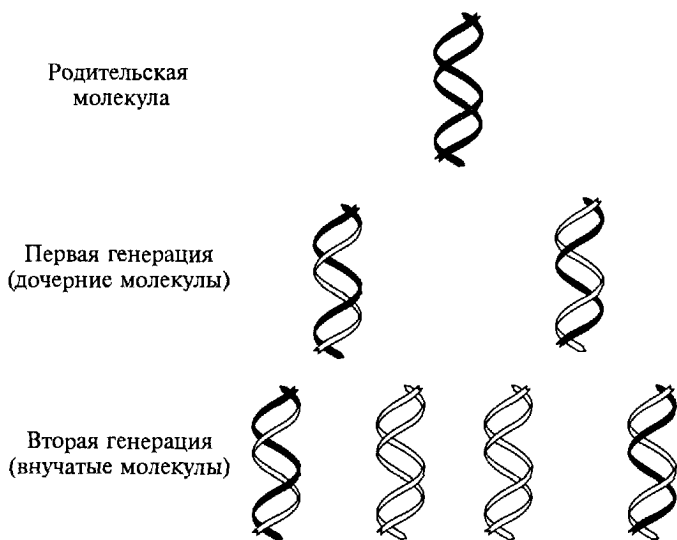


Рис. IV.10. Схема полуконсервативной репликации ДНК

новая цепь молекулы ДНК (смысловая). Вторая цепь (антисмысловая) синтезируется другой ДНК-полимеразой, движущейся в обратном направлении, в виде коротких участков ДНК. Затем эти фрагменты ДНК связываются в единую цепь ферментом ДНК-лигазой.

Таким образом, репликация ДНК обеспечивает высочайшую точность воспроизведения генетической информации, заключенной в последовательности оснований ДНК и тем самым реализует основные функции ДНК — сохранение генетической информации и точное ее воспроизведение в ряду поколений.

Сразу после открытия структуры двойной спирали ДНК стало очевидно, что сама молекула ДНК не может служить матрицей для синтеза белка. Этот вывод логично вытекал из того, что почти вся ДНК находится в хромосомах, расположенных в ядре, в то время как синтез белка осуществляется в цитоплазме клетки. Таким образом, генетическая информация, зашифрованная в структуре ДНК, должна передаваться иной молекуле, способной транспортироваться в цитоплазму и участвовать в синтезе белка. Такой молекулой оказалась мРНК, а процесс образования мРНК получил название транскрипции.

**Транскрипция** — это процесс переноса генетической информации от ДНК к РНК. Все виды РНК (мРНК, тРНК, рРНК и гяРНК) синтезируются в соответствии с последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК, служащей для них матрицей. Процесс транскрипции осуществляется при участии трех ДНК-зависимых РНК-полимераз. Полимераза I находится в ядрышках, где катализирует синтез рРНК. Полимеразы II и III находятся в кариоплазме, где полимеразы II контролирует синтез первичного транскрипта мРНК, а полимеразы III участвует в синтезе тРНК.

Процесс транскрипции осуществляется следующим образом. РНК-полимераза, прикрепляясь к началу участка ДНК, расплетает двойную спираль. Перемещаясь вдоль одной из нитей, она последовательно выстраивает комплементарную нить РНК. По мере передвижения РНК-полимеразы растущая нить РНК отходит от матрицы ДНК, и двойная спираль ДНК позади фермента восстанавливается. Когда РНК-полимераза достигает специфического участка ДНК, называемого терминаторным, рост цепи РНК прекращается, и происходит отделение ее от ДНК. Синтезированная нить РНК содержит информацию, точно переписанную с соответствующего участка ДНК.

Процесс транскрипции, как и репликации, осуществляется при строгом соблюдении правила комплементарности с одним изменением: напротив аденина молекулы ДНК при транскрипции в молекулу РНК встраивается урацил (рис. IV.11).

После того как заканчивается транскрипция, все виды РНК претерпевают определенные изменения, в результате которых они



Рис. IV.11. Реализация правила комплементарности при матричном синтезе РНК

приобретают возможность выполнять специфические для каждой из них функции. Подобное созревание РНК носит название про-цессинга.

**Матричная, или информационная, РНК (мРНК).** На долю мРНК приходится примерно 3—5% всей содержащейся в клетке РНК. Молекулы мРНК образуются из больших молекул-предшественников — гяРНК. Изменения гяРНК связаны с модификацией по 5'- и 3'-концам и *сплайсингом*. Изменение 5'-конца приводит к образованию специфической последовательности, называемой кэп-структурой. Изменение 3'-конца заключается в присоединении к нему 120—150 остатков аденина (poly A). **Сплайсинг** — это процесс удаления участков молекулы РНК, соответствующих *интронным последовательностям* ДНК.

Зрелая мРНК выходит в цитоплазму и становится матрицей для синтеза белка, т.е. переносит информацию о структуре белка от ДНК к рибосомам.

Рибосомальная РНК (рРНК) составляет более 80% всей РНК клетки. Она кодируется генами, расположенными в так называемых ядрышковых организаторах некоторых акроцентрических хромосом.

Последовательность нуклеотидов в рРНК сходна у всех организмов. Вся рРНК находится в цитоплазме, где она образует сложный комплекс с белками, формируя рибосому. На рибосомах информация, зашифрованная в структуре мРНК, переводится (*транслируется*) в аминокислотную последовательность, т.е. происходит синтез белка.

На долю транспортных РНК (тРНК) приходится примерно 15% всей клеточной РНК. Поскольку большинство аминокислот кодируются несколькими триплетами, число различных тРНК значительно больше числа аминокислот (больше 20). Все молекулы тРНК имеют сходную структуру, напоминающую клеверный лист (рис. IV.12). На 5'-конце молекулы всегда находится гуанин, а на 3'-конце — последовательность ЦЦА; тРНК узнает соответствующий кодон в мРНК и переносит нужную аминокислоту в растущей полипептидной цепи. Узнавание кодона мРНК осуществляется с помощью **антикодона** транспортной РНК — специфичной для каждой аминокислоты последовательности трех оснований тРНК, комплементарных данному кодону мРНК. Аминокислота присоеди-

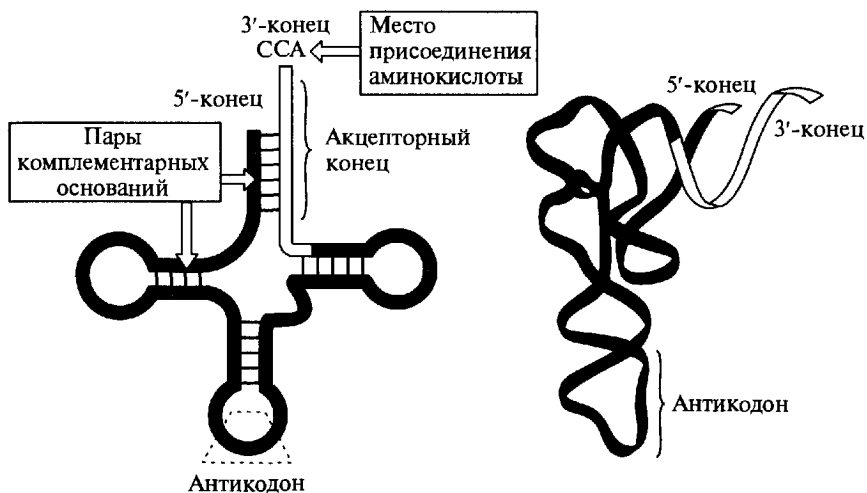


Рис. IV.12. Строение транспортной РНК

ется к 3'-концу тРНК с помощью фермента аминоксил-тРНК-синтетазы.

Таким образом, тРНК играют связующую роль между мРНК и белком.

#### IV.4. ТРАНСЛЯЦИЯ

Трансляция («перевод») — это процесс реализации информации, закодированной в структуре мРНК, в последовательность аминокислотных остатков белка. Центральное место в трансляции принадлежит рибосомам, в большом количестве присутствующим в цитоплазме клеток. Функция рибосомы состоит в том, чтобы удержать в нужном положении мРНК, тРНК и белковые факторы до тех пор, пока не образуется *пептидная* (белковая) связь между соседними аминокислотами. Рибосома образована двумя субъединицами — большой и малой, состоящими из рибосомальной РНК (рРНК) и белков. Аминокислоты, находящиеся в цитоплазме, доставляются в рибосомы посредством транспортных РНК (тРНК); мРНК содержат транскрибированную с соответствующих генов информацию о том, какие белки должны быть синтезированы в рибосомах, и служат матрицами, определяющими, в какой последовательности аминокислоты, доставленные тРНК в рибосомы, включаются в растущую полипептидную цепь белка. В области большой субъединицы рибосомы между аминокислотами образуются пептидные связи, т.е. происходит считывание информации. Как только новая аминокислота присоединилась к растущей цепи, рибосома перемещается по нити мРНК и узнает

следующий кодон. Молекула тРНК, освободившись от аминокислоты, уже включенной в полипептидную цепь, покидает рибосому и возвращается в цитоплазму, чтобы вновь образовать комплекс с аминокислотой. Синтез белковой цепи продолжается до тех пор, пока процесс не доходит до одного из *стоп-кодонов*: УАА, УАГ или УГА. Процесс трансляции завершается, полипептидная цепь покидает рибосому, транспортируется к специфическим органеллам клетки, где модифицируется в функционально активный белок.

#### IV.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Дж. Уотсон и Ф. Крик определили, что генетическая информация заключена в последовательности нуклеиновых оснований структуры ДНК. После того как было установлено, что синтез белка происходит в цитоплазме, стало очевидным, что должен существовать точный механизм переноса информации от ДНК, находящейся в ядре, к белку.

Зависимость между последовательностью оснований ДНК и последовательностью аминокислотных остатков в белке получила название **генетического кода**.

Если бы каждый отдельный из нуклеотидов кодировал одну аминокислоту, то белок мог включать только четыре аминокислоты. Если каждая аминокислота кодировалась бы только двумя основаниями, то это позволило бы закодировать 16 аминокислот. Однако лишь код, состоящий из трех оснований, может обеспечить включение в белок всех известных аминокислот. Подобный код содержит 64 различных сочетания из трех нуклеотидов. Доказательства триплетности генетического кода были впервые получены Ф. Криком в экспериментах с фагом Т4.

В конце пятидесятых годов два ученых, М. Ниренберг и Г. Маттеи, искусственно получили (синтезировали) РНК, состоящую из многократно повторяющегося урацила (поли-У). Это соединение (полиуридиловая кислота) было использовано в качестве мРНК. В каждую из 20 пробирок (по числу известных аминокислот) был внесен бесклеточный экстракт *E. coli*, содержащий все необходимые компоненты для синтеза белка (рибосомы, тРНК, АТФ, другие ферменты), и одна из аминокислот. Затем в каждую пробирку добавляли поли-У. Анализ содержимого пробирок показал, что полипептид образовался только в той пробирке, которая содержала аминокислоту фенилаланин. Таким образом, было доказано, что триплет, или кодон УУУ, входящий в мРНК, определяет включение в полипептид аминокислоты фенилаланин. Аналогичные опыты показали, что триплет ЦЦЦ кодирует аминокислоту пролин, а типлет ААА — лизин. Это открытие явилось первым шагом



Второе основание

	У	Ц	А	Г		
Первое основание У	УУУ } УУЦ } УУА } УУГ }	УЦУ } УЦЦ } УЦА } УЦГ }	УАУ } УАЦ } УАА } УАГ }	УГУ } УГЦ } УГА } УГГ }	У Ц А Г	
	Фен	Сер	Тир Терм. Терм.	Цис Терм Три		
	Ц	ЦУУ } ЦУЦ } ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } ЦАЦ } ЦАА } ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
		Лей	Про	Гис Глн	Арг	
А		АУУ } АУЦ } АУА } АУГ }	АЦУ } АЦЦ } АЦА } АЦГ }	ААУ } ААЦ } ААА } ААГ }	АГУ } АГЦ } АГА } АГГ }	У Ц А Г
		Иле Мет	Тре	Асн Лиз	Сер Арг	
	Г	ГУУ } ГУЦ } ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } ГАЦ } ГАА } ГАГ }	ГГУ } ГГЦ } ГГА } ГГГ }	У Ц А Г
		Вал	Ала	Асп Глу	Гли	
				Третье основание		

Рис. IV.13. Генетический код

к расшифровке генетического кода. К 1965 г. генетический код был полностью расшифрован (рис. IV.13). Из 64 кодонов три кодона УАГ, УАА, УГА не кодируют аминокислот и поэтому были названы бессмысленными или нонсенс-кодонами. Позднее оказалось, что они являются терминирующими кодонами.

Назовем основные свойства генетического кода.

1. Генетический код **триплетен**. Триплет (кодон) — это последовательность трех нуклеотидов, кодирующая одну аминокислоту.

2. Генетический код является **вырожденным**: данная аминокислота может кодироваться более чем одним кодоном. Вырожденность кода обусловлена тем, что у кодонов, определяющих одну и ту же аминокислоту, первые два основания фиксированы, а третье положение может занимать другое основание. Исключение составляют метионин и триптофан, которые кодируются только одним триплетом. Триплет, соответствующий метионину (АУГ), иницирует считывание и не кодирует аминокислоту, если стоит в начале цепи ДНК.

3. Генетический код **однозначен**. Каждому кодону соответствует только одна аминокислота, т.е. триплет шифрует только одну аминокислоту.

4. Генетический код **не перекрывает** — процесс считывания генетического кода не допускает возможности перекрывания кодонов.

5. Генетический код **универсален**: одни и те же триплеты кодируют одни и те же аминокислоты у всех живых существ на Земле независимо от уровня их организации.

## IV.6. ГЕНЫ И ИХ ОРГАНИЗАЦИЯ

Элементарной единицей наследственности является ген. Термин «ген» был предложен в 1909 г. В. Иогансенем для обозначения материальной единицы наследственности, выделенной Г. Менделем. После работ американских генетиков Дж. Бидла и Э. Тейтума геном стали называть участок молекулы ДНК, кодирующий синтез одного белка. Согласно современным представлениям, ген рассматривается как участок молекулы ДНК, характеризующийся специфической последовательностью нуклеотидов, определяющих аминокислотную последовательность полипептидной цепи какого-либо белка или нуклеотидную последовательность функционирующей молекулы РНК (тРНК, рРНК).

### IV.6.1. Классификация генов

В зависимости от локализации генов в структурах клетки различают ядерные и митохондриальные гены (рис. IV.14).

По своему функциональному назначению гены могут быть разделены на две группы. Первая группа представлена генами, кодирующими белки; вторая группа — генами, контролирующими синтез РНК.

Среди генов, кодирующих белки, различают:

- гены «домашнего хозяйства», продукты которых необходимы для обеспечения функции любого типа клеток;
- гены терминальной дифференцировки, т. е. гены, обеспечивающие специализированные функции клеток;

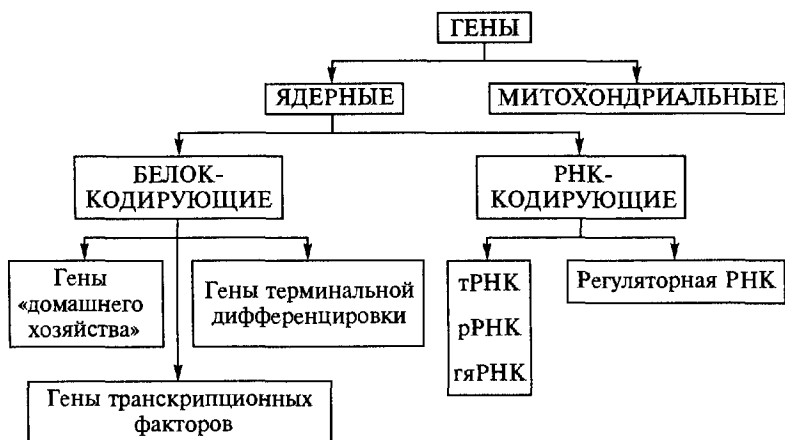


Рис. IV.14. Классификация генов

— гены транскрипционных факторов, контролирующие особые ядерные белки, способные соединяться с регуляторными областями многих структурных генов, вызывая либо активацию, либо подавление транскрипции.

РНК-кодирующие гены определяют синтез различных видов РНК, необходимых для синтеза рибосом, обеспечения процессов трансляции, сплайсинга, а также для синтеза молекул РНК, влияющих на функционирование других генов (регуляторное действие).

Гены человека, как правило, представляют собой функционально прерывистую последовательность нуклеотидов (рис. IV.15). Относительно короткие кодирующие последовательности оснований чередуются в них с длинными некодирующими последовательностями. Последовательности гена, представленные в молекуле зрелой иРНК, получили название **экзонов**. Именно экзоны являются кодирующими участками гена, контролирующими аминокислотную последовательность белков. Экзоны разделены некодирующими участками — **интронами**, которые вырезаются (сплайсинг) в процессе созревания иРНК и не участвуют в процессе трансляции. В настоящее время в понятие «ген» включаются не только транскрибируемые области (экзоны и интроны), но и фланкирующие ген последовательности. Фланкирующие области гена, как правило, высоко консервативны, т. е. характеризуются постоянством нуклеотидной последовательности, наблюдаемым даже при сравнении представителей различных видов. Фланкирующие области гена содержат последовательности, необходимые для его правильной работы: например, промоторная область в начале 5'-области или хвостовая нетранслируемая область поли-А, расположенная на 3'-конце гена. Так, ТАТА — бокс (последовательность чередования

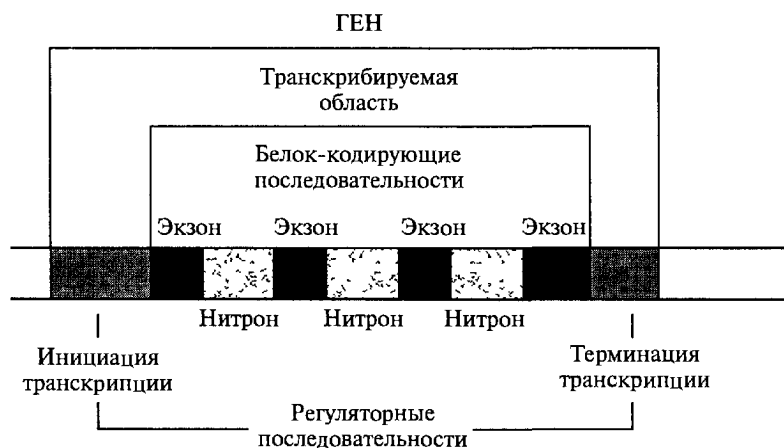


Рис. IV.15. Схема организации гена

тимина и аденина) обеспечивает правильную ориентацию РНК-полимеразы, что необходимо для транскрипции РНК.

Размеры генов человека могут колебаться от нескольких десятков пар нуклеотидов (п. н.) до многих тысяч и даже миллионов п. н. Так, самый маленький из известных генов содержит всего 21 п. н., а один из самых крупных генов — ген дистрофина — имеет размер более 2,6 млн п. н.

## IV.7. ГЕНЫ И БЕЛКИ

После многолетних исследований серповидноклеточной анемии (малокровия) стало очевидным, что мутация определенного гена приводит к изменениям химической структуры молекулы гемоглобина. Основной тип гемоглобина взрослого человека состоит из четырех полипептидных (белковых) цепей: двух идентичных  $\alpha$ -цепей и двух идентичных  $\beta$ -цепей ( $\alpha_2\beta_2$ ). В 1957 г. В. Ингрэм обнаружил, что нормальный и серповидноклеточный гемоглобины содержат одинаковые  $\alpha$ -цепи, но различные  $\beta$ -цепи. Различия между нормальной и мутантной  $\beta$ -цепью заключались в том, что в серповидноклеточном гемоглобине остаток глутаминовой кислоты в 6-м положении заменен на остаток валина. Таким образом, различия между нормальным и мутантным вариантом, вызывающим заболевание, явились следствием молекулярного события — замены единственной аминокислоты в соответствующем белке. Выяснение природы серповидноклеточной анемии дало название целому классу заболеваний человека — «молекулярные болезни».

### IV.7.1. Белки

Белки играют важнейшую роль в жизнедеятельности организмов. Каждый белок обладает своей уникальной функцией, которая определяется присущей только ему структурой и химическими свойствами.

Выделяют следующие функции белков: ферментативную, структурную, двигательную, транспортную, питательную, защитную и регуляторную.

### IV.7.2. Схема синтеза белка

Процессы реализации информации, закодированной в специфической последовательности нуклеотидов конкретного гена, можно представлять обобщенно в так называемой **центральной догме молекулярной биологии**.

Согласно ей одиночные цепи ДНК служат матрицами при синтезе комплементарных молекул (репликация). Далее смысловая цепь ДНК конкретного гена служит матрицей для синтеза точного транскрипта (пре-мРНК) соответствующего гена (транскрипция). Затем следует процесс созревания матричной РНК (процессинг), при котором происходит модификация молекулы и сплайсинг. Описанные события происходят в ядре клетки (рис. IV.16). Зрелая иРНК выходит в цитоплазму, где на рибосомах осуществляется процесс перевода информации, записанной в последовательности иРНК, в аминокислотную последовательность соответствующего белка (трансляция).

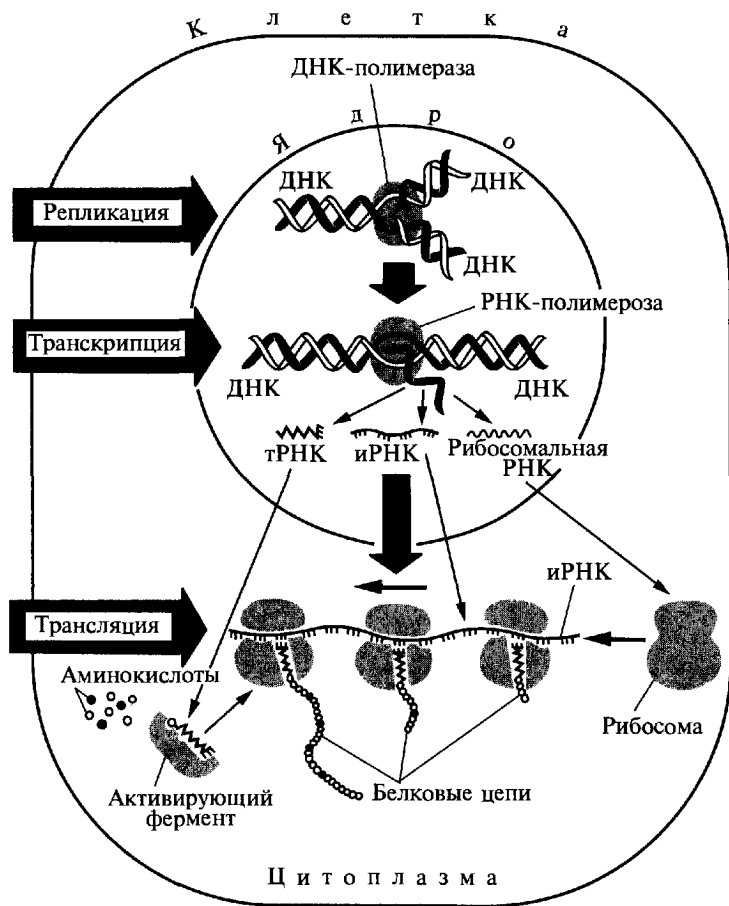
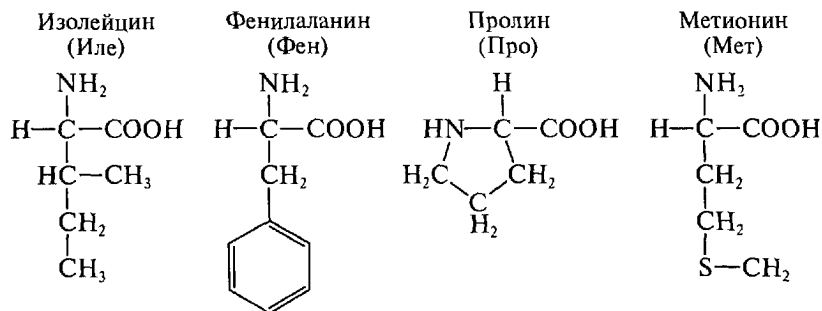
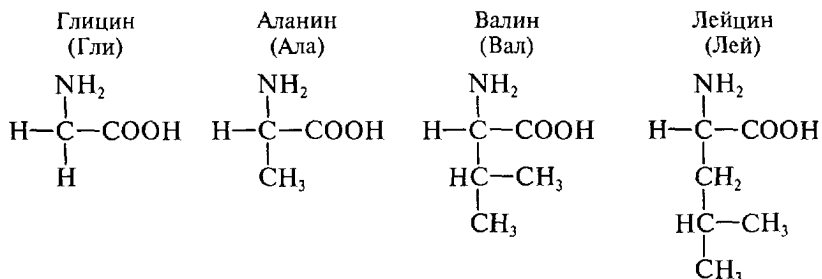


Рис. IV.16. Схема репликации, транскрипции и трансляции генетической информации

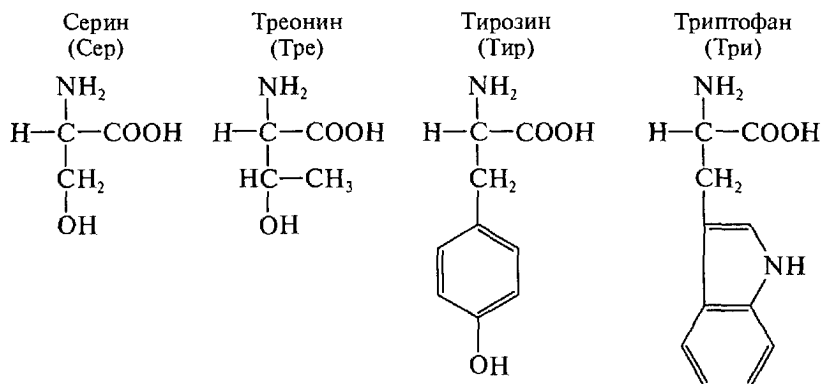
### IV.7.3. Химическая структура белков

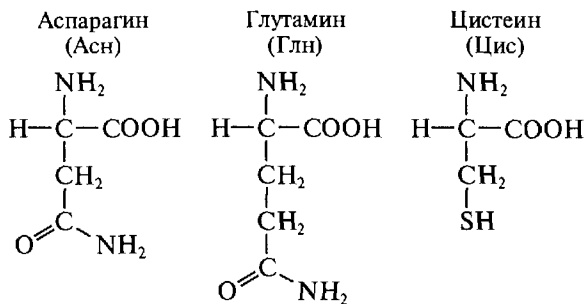
Белки, или протеины, — это большие полимерные молекулы, построенные из мономерных аминокислотных звеньев, связанных между собой. В состав белков входят двадцать различных аминокислот (рис. IV.17). Все аминокислоты имеют общий план строения. Обязательными элементами являются: аминогруппа ( $-\text{NH}_2$ ) и карбоксильная группа ( $-\text{COOH}$ ), связанные с центральным углерод-

#### Нейтральные — Неполарные

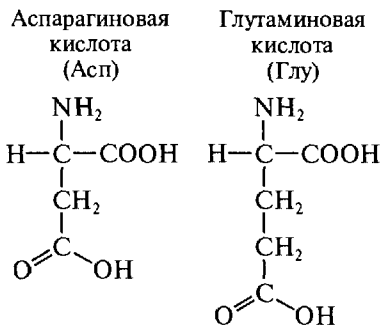


#### Нейтральные — Полярные





Кислотные



Основные

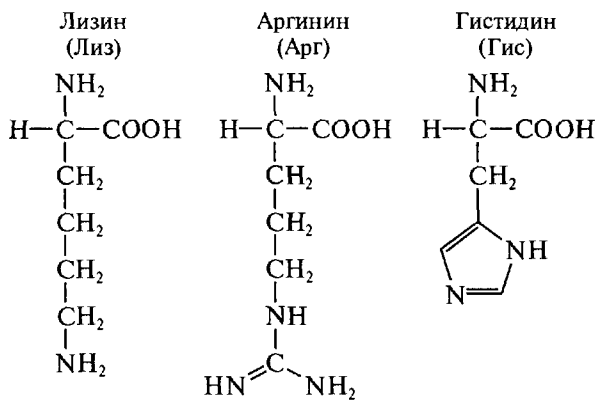


Рис. IV.17. Структура двадцати аминокислот, из которых построены природные белки

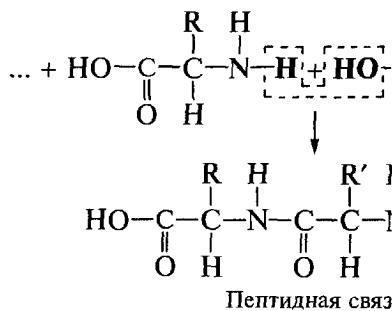


Рис. IV.18. Образование пептидной (белковой) связи между двумя аминокислотами

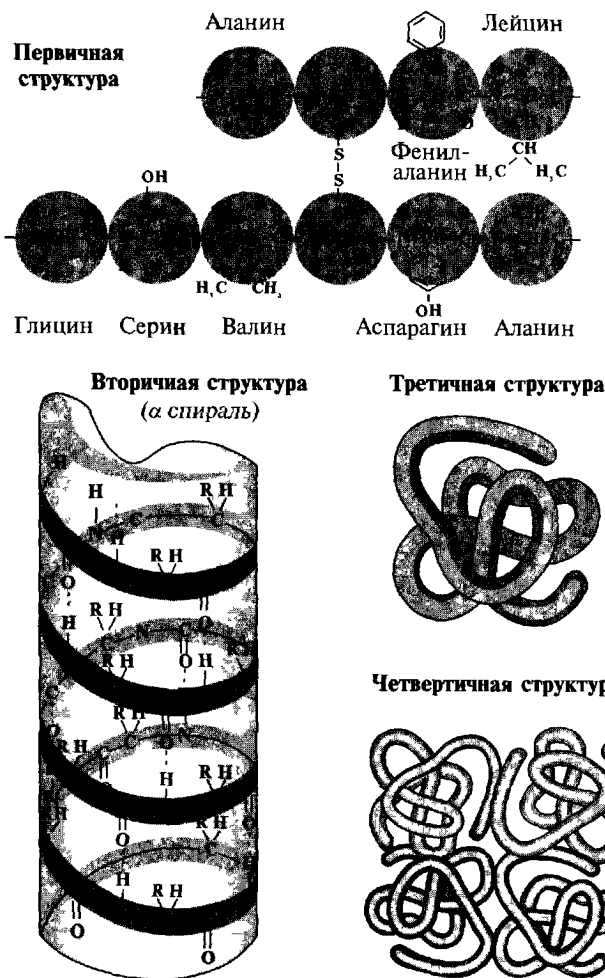


Рис. IV.19. Структурные уровни организации белковых молекул



ным атомом. С ним связаны также атом водорода ( $-H$ ) и радикал (боковая группа, обозначаемая символом  $R$ ).

Аминокислоты в белках связаны между собой прочными *пептидными связями*, образующимися в результате взаимодействия карбоксильной группы одной аминокислоты и аминогруппы следующей (рис. IV.18). Образующаяся цепочка аминокислот называется **полипептидом**. Аминокислоты, входящие в состав полипептида, носят название **аминокислотных остатков**.

Последовательность аминокислотных остатков носит название первичной структуры белка. Терминами «вторичная» и «третичная» структура обозначают различные уровни организации этой линейной последовательности. Четвертичная структура — это белковые комплексы, образованные за счет взаимодействия разных полипептидных цепей (рис. IV.19).

## ГЛАВА V. МЕНДЕЛЕВСКАЯ ГЕНЕТИКА

На протяжении долгой истории научной (в большей степени натурфилософской) мысли преобладающими были метафизические представления о наследственности и изменчивости. Уже в далекие времена, когда начался период одомашнивания различных животных, предпринимались попытки улучшить их полезные качества. Решая эти задачи, человечество интуитивно опиралось на биологические закономерности наследования. Начиная с трудов Гиппократа, Аристотеля, Платона, других древнегреческих врачей и философов, появляются первые теоретические объяснения явлению наследственности. В XVIII и XIX столетиях изучением проблемы наследования занимались такие выдающиеся ботаники и врачи, как И. Кельейтер, Т. Найт, Ш. Ноден, П. Мопертюи и другие. Было показано, что признаки родителей, в том числе и нежелательные, например болезни, передаются через половые клетки; описано преобладание у гибрида одного признака над другим. Однако основоположником науки генетики, открывшим главные законы наследования признаков, является гениальный чешский ученый Г. Мендель.

Главная заслуга Менделя состоит в разработке и использовании *гибридологического метода* для анализа явлений наследования.

До открытий Менделя признавалась теория так называемой слитной наследственности. Суть этой теории состояла в том, что при оплодотворении мужское и женское «начало» перемешивались, «как краски в стакане воды», давая начало новому организму. Мендель заложил фундамент представлений о дискретном характере наследственного вещества и о его распределении при образовании половых клеток у гибридов.

Основные результаты семилетних экспериментов по изучению законов наследования Мендель опубликовал в бюллетене общества естествоиспытателей в г. Брюнне (ныне г. Брно, Чехия) в 1866 г. Исследование называлось «Опыты над растительными гибридами». Однако эта публикация не привлекла внимания современников. Только через 35 лет, в 1900 г., когда законы наследования были вновь открыты сразу тремя ботаниками — К. Корренсом, Э. Чер-

маком и Г. де Фризом, они получили всеобщее признание. К настоящему времени правильность законов Менделя подтверждена на громадном числе растительных и животных организмов, в том числе и на человеке. Открытие Менделем законов, отражающих процесс передачи наследственной информации и принципа дискретности (генной детерминации наследственных признаков), явилось первым экспериментальным доказательством существования наследственности как реального материального явления.

## У.1. ГИБРИДОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД Г. МЕНДЕЛЯ

Гибридологический метод — это система специальных скрещиваний для получения гибридов с целью анализа характера наследования признаков.

Мендель объектом своих экспериментов выбрал растение, полностью отвечающее поставленной задаче: оно имело надежную защиту от посторонней пыльцы во время цветения и обладало нормальной плодовитостью. Такими растениями были различные сорта самоопыляющегося посевного гороха (*Pisum sativum*).

Суть разработанного Менделем метода состоит из нескольких основных постулатов.

1. Подбор исходных «константно различающихся» родительских пар.

Для скрещивания использовались растения, отличавшиеся некоторыми признаками: например, окраской цветка (у одного растения пурпурная, у другого — белая), длиной стебля (у одного растения около 2 м, у другого — до 60 см) и т. д. В своих экспериментах Мендель изучал наследование 7 альтернативных пар признаков: окраски цветка, расположения цветков (пазушное или конечное), высоты растений, характера поверхности горошин (гладкая или морщинистая), окраски горошин (желтая или зеленая) и т. д. В каждом поколении Мендель вел учет альтернативных признаков отдельно по каждой паре. До начала экспериментальных скрещиваний Мендель в течение нескольких лет проводил работу на получение «чистых линий», т. е. сортов, постоянно и устойчиво воспроизводящих анализируемый признак. (Термин «чистые линии» возник много позднее, датский генетик — селекционер В. Иогансен так назвал группу особей с однородной наследственностью.)

2. Количественный анализ полученных гибридов, отличающихся по отдельным признакам от каждой родительской пары.

3. Индивидуальный анализ потомства от каждого скрещивания в ряду поколений.

Революционное новшество данного методического приема заключалось в учете и анализе потомства, полученного путем размножения всех без исключения гибридных особей.

4. Применение статистических методов оценивания результатов эксперимента.

Г. Мендель ввел в практику генетического анализа систему записей скрещивания, в которой символ Р обозначает родителей (лат. *parenta* — родители); F — потомков от скрещивания (лат. *filii* — дети). Позднее стали использовать нижний цифровой индекс при символе F для обозначения последующих поколений. Например, F<sub>1</sub> — обозначает потомство от скрещивания родительских форм; F<sub>2</sub> — обозначает потомство от скрещивания гибридов первого поколения и т. д.; символ «×» означает скрещивание особей.

## V.2. МОНОГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ

В первом поколении, полученном от скрещивания родительских форм, имеющих различия только по одной паре признаков (например, гладкие и морщинистые горошины; высокие и низкие стебли; окрашенные и белые цветы), были получены гибриды, у которых проявился признак только одного из родителей (только гладкие горошины, только высокие растения, только окрашенные цветы и т. д.). Никаких переходных (смешанных) форм растений по другим признакам не было обнаружено. Признак одного из родителей, проявляющийся у гибрида, Мендель назвал **доминантным** (от лат. *dominare* — господствовать, властвовать), а парный, не проявившийся признак был назван **рецессивным** (от лат. *recessus* — уступающий, отступающий назад) признаком. В последующем явление преобладания у гибридов первого поколения признака одного из родителей стали называть **законом единообразия гибридов первого поколения**, или **первым законом Менделя**.

Анализ потомков гибридов первого поколения, полученных путем самоопыления, позволил обнаружить, что наряду с доминантными формами вновь появляются растения с признаками, отсутствовавшими в поколении гибридов первого поколения, причем в строгих числовых отношениях. Таким образом, родительские признаки у гибридов первого поколения не исчезали и не смешивались. Мендель предположил, что эти признаки присутствовали у гибридов первого поколения в скрытом виде, но не проявлялись, почему он и назвал их рецессивными признаками. Оказалось, что по всем парам изученных признаков особи с доминантными и рецессивными признаками появлялись в соотношении 3:1. Появление доминантных и рецессивных форм в потомстве, полученном от самоопыления гибридов первого поколения, и составляет сущность **закона расщепления**, или **второго закона Менделя**.

На основании полученных результатов Мендель пришел к следующим выводам.

1. Так как исходные родительские сорта не давали расщепления, у гибрида первого поколения (с доминантным признаком) должно быть два наследственных задатка (в современной терминологии — два аллеля)

2. Гибриды первого поколения содержат по одному задатку, полученному от каждого из родительских растений через половые клетки.

3. Наследственные задатки у гибридов первого поколения не сливаются, а сохраняют свою индивидуальность.

Для подтверждения своих выводов Мендель предпринял **анализирующее**, или **возвратное**, скрещивание — скрещивание гибрида первого поколения с рецессивной родительской особью. В потомстве от этого вида скрещивания он, как и ожидал, получил как доминантные, так и рецессивные формы в соотношении 1:1. Это подтвердило, что отдельные наследственные задатки при образовании половых клеток попадают в различные гаметы. Таким образом, гибрид первого поколения образует два типа половых клеток: клетки, содержащие наследственный задаток, определяющий доминантный признак, и клетки, содержащие наследственный задаток, определяющий рецессивный признак. В этом смысле каждая половая клетка «чистая», т. е. содержит один, и только один, аллель из пары (правило чистоты гамет). Распределение контрастных наследственных задатков в соотношении 1:1 является всеобщим биологическим законом, лежащим в основе всех других закономерностей наследования признаков.

В настоящее время особь, которая имеет два различающихся аллеля в каждом локусе гомологичных хромосом и которая, следовательно, образует два типа половых клеток, называется **гетерозиготой** (от греч. *héteros* — другой, различный + *zygōtós* — соединение, пара). Особь, в каждой гомологичной хромосоме которой находятся идентичные аллели и которая, следовательно, образует только один тип половых клеток, называется **гомозиготой** (от греч. *homós* — тот же самый + *zygōtós* — соединение, пара). Используя буквенную символику, введенную Г. Менделем для обозначения каждого наследственного задатка (для доминантного — прописная буква «А», для рецессивного — «а» строчная), можно изобразить схему опытов.

На рис. V.1 показано, что все потомки от данного вида скрещивания унаследовали признак только одного из родителей, т. е. они единообразны. Поскольку каждый из родителей образовал только один тип гамет (только «А» или только «а»), все потомки оказались гетерозиготами.

На рис. V.2 видно, что, судя по внешнему виду, на каждые три растения с доминантным признаком приходится одна особь с рецессивным признаком, в то время как по наследственным потенциям наблюдается иное расщепление — 1AA:2Aa:1aa.

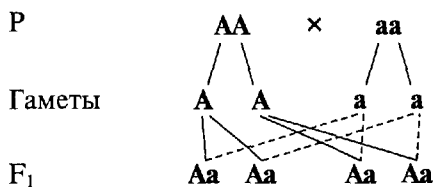


Рис. V.1. Схема, иллюстрирующая закон единообразия гибридов первого поколения. Все потомство — гетерозиготы

Действительно, при дальнейшем размножении потомков от скрещивания гибридов первого поколения (Aa) Мендель наблюдал, что рецессивные особи (aa) и одна треть доминантных (AA) не дают расщепления признаков в потомстве. Однако  $\frac{2}{3}$  доминантных потомков (Aa) вновь образуют при самоопылении доминантные и рецессивные формы в соотношении 3:1.

Существенным результатом скрещивания двух гетерозигот явилось появление внешне сходных растений (с доминантными признаками, например, с гладкими горошинами; окрашенными цветками и т.д.), в то же время различавшихся по наследственным задаткам (AA и Aa). Оказалось, что организмы с одинаковыми признаками могут иметь различную генетическую конституцию.

Таким образом, стали различать расщепление по внешнему проявлению признаков, которое соответствует отношению 3:1 (расщепление по *фенотипу*), и расщепление по наследственным задаткам, выражаемое отношением 1:2:1 (расщепление по *генотипу*). Термины «генотип» и «фенотип» были предложены В. Иогансенем в 1909 г. **Генотип** — это наследственная конституция особи как совокупность генов организма. Термин «генотип» часто используется для обозначения генетической конституции особи применительно к анализу наследования конкретного признака. **Фенотип** (от греч.

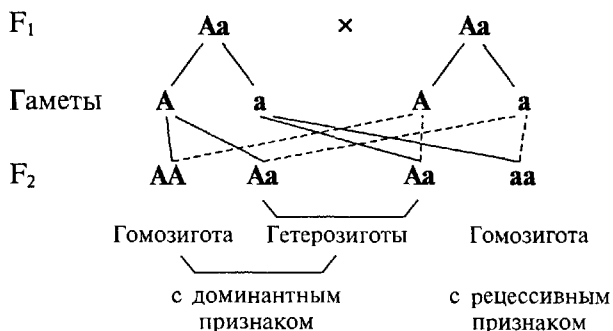


Рис. V.2. Схема, иллюстрирующая закон расщепления

phainō — являю + typos — образец) — совокупность признаков организма (анатомических, физиологических, биохимических, психических и т. д.). Термин «фенотип» часто используется для обозначения конкретного признака (внешнего или внутреннего) как результата проявления конкретного гена.

На основании полученных результатов можно заключить, что *при моногибридном скрещивании двух гетерозиготных особей расщепление в потомстве по фенотипу соответствует двум классам признаков и может быть выражено отношением 3:1; расщепление по генотипу соответствует отношениям 1:2:1, т. е. возникает три генотипических класса.*

Наследственные задатки, определяющие парные альтернативные признаки (обозначенные Менделем латинскими буквами А, а), впоследствии стали называть аллельной парой, а отдельный конкретный фактор — аллелью. В настоящее время аллель определяют как одно из альтернативных состояний одного и того же гена.

### У.3. ТИПЫ МЕЖАЛЛЕЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Рассмотренные в предыдущем разделе явления доминантности и рецессивности представляют собой один из примеров взаимодействия различных аллелей. Однако вскоре после вторичного открытия законов Менделя были обнаружены факты, указывающие на существование и других видов межаллельных отношений.

Так, в некоторых случаях при моногибридном скрещивании расщепление по фенотипу и генотипу могут совпадать. Это имеет место в ситуации, когда у гетерозигот отмечается промежуточное выражение признака, т. е. гибрид  $F_1$  не воспроизводит полностью ни один из родительских признаков. Например, при скрещивании гомозиготной доминантной формы растения — ночной красавицы (*Mirabilis jalapa*), имеющей красные цветки (АА), и гомозиготной рецессивной формы, имеющей белые цветки (аа), в первом поколении гибридов наблюдаются только розовые цветы (генотип Аа), **отличающиеся от обеих родительских форм.** Во втором поколении ( $F_2$ ) отмечается расщепление по окраске цветка на три фенотипических класса соответственно расщеплению генотипов: 1АА (красные): 2Аа (розовые): 1аа (белые).

Тот случай, когда признак у гетерозигот имеет промежуточное между доминантным и рецессивным проявление, получил название **неполного доминирования.** Явление неполного доминирования широко распространено в природе, в том числе и у человека. Оно может касаться как нормальных, так и патологических признаков. Например, у человека по типу неполного доминирования наследуется одна из форм анофтальмии (отсутствие глазных яблок). У доминантных гомозигот (АА) глазные яблоки нормальных раз-

меров; у гетерозигот (Aa) глазные яблоки уменьшены в размере, но зрение сохранено, а у рецессивных гомозигот (aa) глазные яблоки отсутствуют. В браке двух индивидов с уменьшенными размерами глазных яблок в среднем  $\frac{1}{4}$  часть детей будет иметь нормальные глаза (AA),  $\frac{1}{2}$  часть — уменьшенные глазные яблоки (Aa) и  $\frac{1}{4}$  часть детей рождается без глазных яблок (aa).

Иная ситуация возникает в случае, когда отношения доминантности и рецессивности отсутствуют и оба аллеля проявляются в фенотипе. Подобное взаимодействие аллелей было названо совместным доминированием, или **кодоминированием**.

Явление кодоминирования можно проиллюстрировать на примере наследования групп крови системы MN у человека. Известно, что группы крови системы MN находятся под контролем одного гена (L), имеющего два аллеля ( $L_M$  и  $L_N$ ). Если один из родителей имеет группу крови MM (гомозигота по аллелю M), а другой — NN, то в эритроцитах их детей (гетерозиготы MN) выявляются как антигены M, так и антигены N. Подобные гены носят название кодоминантных генов.

Определяя термин «аллель» как альтернативное состояние одного гена, ученые вслед за Менделем остановились на рассмотрении только двух его состояний. На самом деле один и тот же ген может иметь более чем два состояния. Например, ген A может видоизменяться (*мутировать*) в несколько состояний:  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $a_3$  и т. д. до многих десятков. Подобные аллели, т. е. изменения одного и того же гена, называются **серией множественных аллелей**. У диплоидного организма она может быть представлена только одной парой — двумя любыми аллелями. Например, AA, Aa<sub>2</sub>, a<sub>1</sub>a<sub>2</sub>, a<sub>2</sub>, a<sub>3</sub> и т. д. Наследование членов серии множественных аллелей подчиняется рассмотренным законам. Каждый из членов серии множественных аллелей может полностью доминировать один над другим, например в порядке убывания:  $A > a_1 > a_2 > a_3$  и т. д. В этой ситуации каждый последующий член аллельной серии будет доминировать над всеми остальными, кроме предыдущих.

#### V.4. НАСЛЕДОВАНИЕ ГРУПП КРОВИ СИСТЕМЫ АВ0

Группа крови системы АВ0 (читается как «а, б, ноль») контролируется одним *аутосомным* геном, т. е. геном, расположенным в одной из аутосомных (не половых) хромосом. Локус этого гена обозначается латинской буквой I (от слова «изогемагглютиноген»), а его три аллеля  $I^A$ ,  $I^B$  и  $I^0$  обозначаются для краткости, как А, В и 0. Аллели А и В — кодоминантны по отношению друг к другу, и оба доминантны по отношению к аллелю 0. При сочетании различных аллелей могут образоваться 4 группы крови, различающихся между собой иммунологическими свойствами как эритро-



## Связь между генотипом и фенотипом групп крови системы АВ0

Генотип	Фенотип	
	Группа крови	Антитела сыворотки
$I^0 I^0$	0(I)	$\alpha\beta$
$I^A I^A$	A(II)	$\beta$
$I^A I^0$	A(II)	$\beta$
$I^B I^B$	B(III)	$\alpha$
$I^B I^0$	B(III)	$\alpha$
$I^A I^B$	AB(IV)	0

цитов, так и сыворотки (табл. V.1). Эритроциты содержат антигены (агглютиногены), а в сыворотке находится вещество агглютинин (от лат. *agglutinatio* — склеивание), называемое антителом.

Определение групповой принадлежности человека по системе АВ0 осуществляется при проведении реакции агглютинации (рис. V.3).

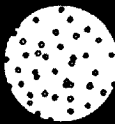



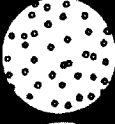








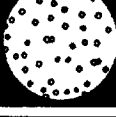


Группы крови	Антигены эритроцитов	Антитела сыворотки	Реакция на сыворотку (указанную слева) эритроцитов данной группы			
			0	A	B	AB
0	0	Анти-А Анти-В				
A	A	Анти-В				
B	B	Анти-А				
AB	AB	—				

Рис. V.3. Взаимодействие эритроцитов индивидов с группами крови 0, А, В и АВ с антителами сыворотки (анти-А и анти-В)

Знать групповую принадлежность крови человека — необходимое условие безопасного проведения переливания крови. Термин «универсальный донор» обозначает лицо с 0(I) группой крови, так как его эритроциты не могут быть агглютинированы сывороткой ни одного реципиента. «Универсальный реципиент» — индивид с АВ(IV) группой крови, сыворотка которого не может агглютинировать эритроциты какого-либо донора.

## У.5. ПОЛИГИБРИДНЫЕ СКРЕЩИВАНИЯ

Основные закономерности, открытые Г. Менделем, касались наследования и расщепления только по одной паре альтернативных признаков (при моногибридном скрещивании). На следующем этапе Менделя интересовал вопрос, какими признаками будет обладать потомство от скрещивания родительских форм, различающихся одновременно несколькими признаками.

Гибриды, полученные от скрещивания особей, различающихся одновременно по двум парам альтернативных признаков, носят название **дигбридов**. Рассмотрим результаты классического опыта Менделя по дигбридному скрещиванию.

Для скрещивания были отобраны растения, которые имели гладкие желтые горошины (оба признака доминантные), и растения с морщинистыми зелеными горошинами (оба признака рецессивные). Согласно первому закону все потомство было единообразно: дигбридные растения давали только гладкие желтые семена. В потомстве от самоопыления 15 дигбридных растений было получено 556 горошин: из них 315 гладких желтых, 108 гладких зеленых, 101 морщинистых желтых и 32 горошины были морщинистые зеленые. Это соотношение близко к соотношению 9:3:3:1 и отражает относительные частоты 4 классов фенотипов.

При анализе по каждому признаку в отдельности (только по форме или только по окраске) расщепление гибридов в  $F_2$  соответствовало соотношению 3:1.

Проследим расщепление по признаку формы семян. Гладких горошин было 315 + 108, что составило в сумме 423 гладких. Морщинистых горошин было 101 + 32, что составило 133 семян. Отношение 423 к 133 было близко к уже известному отношению 3:1. То же самое отношение было получено при анализе расщепления по признаку окраски. Желтых горошин вне зависимости от их формы было 416 (315 + 101), а количество зеленых составило 140 горошин (108 + 32). Отношение также близко к 3:1.

Полученные результаты свидетельствовали, что расщепление по каждой паре аллелей при дигбридном скрещивании происходит как два независимых события. Таким образом, соотношение фенотипов при дигбридном скрещивании представляет собой результат

случайного или независимого объединения результатов двух моногибридных скрещиваний. Этот вывод отражает сущность **третьего закона Менделя — закона независимого комбинирования генов**.

Обозначив доминантный аллель, определяющий желтую окраску, буквой А и рецессивный аллель, определяющий зеленую окраску, буквой а, буквой В — доминантный аллель, контролирурующий развитие гладкой формы горошины, и соответственно рецессивный аллель, контролирующий развитие морщинистой формы, буквой в, дигибридное скрещивание можно записать следующим образом (рис. V.4).

Для того чтобы представить фенотипические и генотипические классы потомков дигбридов первого поколения, воспользуемся так называемой решеткой Пеннета, которая позволяет установить все возможные сочетания мужских и женских гамет (табл. V.2).

Легко убедиться, что 9 из 16 (т.е.  $\frac{9}{16}$ ) теоретически ожидаемых потомков имеют одновременно два доминантных признака (желтые гладкие горошины — жг);  $\frac{3}{16}$  — доминантный и рецессивный признак (желтые морщинистые — жм);  $\frac{3}{16}$  — рецессивный и доминантный признаки (зеленые гладкие — зг) и  $\frac{1}{16}$  часть потомков имеет одновременно два рецессивных признака (зеленые и морщинистые — зм).

При анализе генотипов по решетке Пеннета мы обнаруживаем 9 различных классов в соотношении 1:2:2:4:1:2:1:2:1.

Расщепление в дигибридном скрещивании в  $F_2$  по фенотипу и генотипу можно получить, перемножая относительные частоты отдельных фенотипов или отдельных генотипов, поскольку гены, контролирующие развитие различных признаков, наследовались независимо друг от друга. По каждому из независимых признаков (окраска горошин и характеристика их поверхности) отношение частот, как было ранее показано, составляет 3:1. Тогда, перемножая (3ж:1з) на (3г:1м), получаем 9жг:3жм:3зг:1зм, что точно соответствует данным решетки Пеннета.

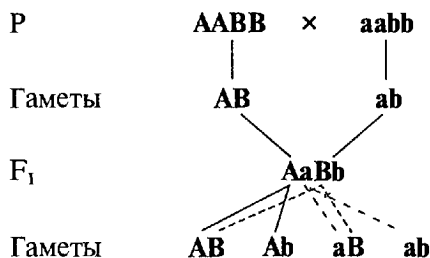


Рис. V.4 Схема дигибридного скрещивания

Гибриды первого поколения единообразны как по фенотипу, так и по генотипу. Они образуют гаметы четырех различных типов — АВ, Аb, аВ, аb

Расщепление по фенотипу и генотипу в  $F_2$  при дигибридном скрещивании

Гаметы	AB	Ab	aB	ab
AB	ААВВ Желтый Гладкий	ААВb Желтый Гладкий	АаВВ Желтый Гладкий	АаВb Желтый Гладкий
Ab	ААВb Желтый Гладкий	ААbb Желтый Морщинистый	АаВb Желтый Гладкий	Аaab Желтый Морщинистый
aB	АаВВ Желтый Гладкий	АаВb Желтый Гладкий	aaВВ Зеленый Гладкий	aaВb Зеленый Гладкий
ab	АаВb Желтый Гладкий	Аabb Желтый Морщинистый	aaВb Зеленый Гладкий	aaab Зеленый Морщинистый

Зная, что при моногибридном скрещивании расщепление по генотипу соответствует  $1AA : 2Aa : 1aa$  для одной пары и  $1BB : 2Bb : 1bb$  для другой, можно подсчитать частоты, или вероятности, генотипов различных классов. Вероятности генотипов соответствуют:  $AA - 1/4$ ,  $Aa - 1/2$ ,  $aa - 1/4$ ;  $BB - 1/4$ ,  $Bb - 1/2$ ,  $bb - 1/4$ . Например, относительная частота генотипа  $ААВВ$  рассчитывается путем перемножения вероятностей  $1/4 AA \times 1/4 BB = 1/16 AA BB$ , для  $ААВb - 1/4 AA \times 1/2 Bb = 1/8$  или  $2/16$ ,  $ААВb$ . Тем же путем получаем распределение всех остальных различающихся по генетической конституции классов особей в отношении  $1:2:2:4:1:2:1$ , что также полностью соответствует данным решетки Пеннета.

Поступая аналогичным образом, можно представить результаты расщепления по фенотипу и генотипу для тригибридного скрещивания, когда родительские формы различаются по трем независимым признакам и в  $F_1$  образуются тригибриды. Эксперименты показывают, что при тригибридном скрещивании расщепление в  $F_2$  по фенотипу дает 8 различных классов особей в отношении  $27:9:9:9:3:3:3:1$ , а расщепление по генотипу дает 27 различных классов.

Подобным образом возможен расчет вероятностей фенотипических и генотипических классов для любого полигибридного скрещивания (табл. V.3).

В общем виде эти соотношения можно выразить простыми формулами: число фенотипических классов равно  $2^n$ , где «2» отражает парность аллелей, а показатель степени «n» — число независимых

**Соотношение фенотипических и генотипических классов во втором поколении при моно-, ди-, три- и полигибридном скрещивании**

Вид скрещивания	Число генов	Число классов	
		по фенотипу	по генотипу
Моногибридное	1	$2^1 = 2$	$3^1 = 3$
Дигибридное	2	$2^2 = 4$	$3^2 = 9$
Тригибридное	3	$2^3 = 8$	$3^3 = 27$
Полигибридное	n	$2^n$	$3^n$

генов. Число генотипических классов равно  $3^n$ , где основание степени «3» — число генотипических классов при моногибридном скрещивании, а показатель степени «n» — число генов.

Очевидно, что в основе приведенных формул лежат закономерности моногибридного скрещивания. Они справедливы для любого числа генов, но не превышающих гаплоидное число n.

Важно отметить, что закономерности, открытые Менделем, реализуются при анализе большого количества особей, поскольку малое количество в потомстве гибридов (например, дети одной семьи) может давать отклонения от точного соотношения ожидаемых классов расщепления в силу случайных событий.

Гибринологический анализ, разработанный Менделем, и результаты, полученные на его основе, заложили концепцию фундаментального понятия генетики и биологии в целом — понятие гена. В последние десятилетия XIX в. были обнаружены хромосомы, описаны митотическое и мейотическое деления клетки. Тем не менее не были известны материальные носители наследственной информации. Только после того как законы Менделя были открыты вновь в 1900 г., сопоставление менделевского расщепления признаков и распределения хромосом в мейозе позволило сделать окончательный вывод о том, что именно хромосомы являются носителями генетической информации. Этими событиями ознаменовалось начало нового научного периода развития генетики, а наблюдения и выводы Менделя и в настоящее время составляют важнейшую главу учения о наследственности и изменчивости.

## V.6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ

В предыдущем разделе мы рассматривали закономерности межаллельных взаимоотношений, т. е. взаимоотношений между аллелями одного и того же гена: доминирование, неполное доминиро-

вание, кодминирование, серию множественных аллелей. Однако большое количество признаков формируется при участии нескольких генов, взаимодействие которых существенным образом отражается на особенностях фенотипа и приводит к отклонению от менделевской закономерности расщепления фенотипов. Описано несколько типов взаимодействия неаллельных генов: *комплементарность*, *эпистаз* и *полимерия*.

**Комплементарность** — взаимодействие неаллельных генов, которые обуславливают развитие нового признака, отсутствующего у родителей. Примером комплементарного действия у человека могут служить случаи, когда у глухих родителей рождаются дети с нормальным слухом.

Развитие нормального слуха находится под генетическим контролем десятков различных неаллельных генов, гомозиготное рецессивное состояние одного из которых может приводить к одной из форм наследственной глухоты. Таких форм у человека известно более 30. Если один из родителей является гомозиготой по рецессивному гену  $aa$  (рис. V.5), а другой — гомозиготой по другому рецессивному гену  $bb$ , то все их дети будут двойными гетерозиготами и, следовательно, слышащими, поскольку доминантные аллели будут взаимно дополнять друг друга (см. рис. V.5). Таким образом формируется новый по отношению к родителям признак — нормальный слух.

**Эпистаз** (от греч.  $\epsilon\pi\iota$  — над +  $stasis$  — препятствие) — взаимодействие неаллельных генов, при котором наблюдается подавление проявления одного гена действием другого, неаллельного гена. Подавляющий ген называется геном-супрессором, а подавляемый — гипостатическим геном. По-видимому, действие гена-супрессора на подавляемый ген сходно с принципом доминантность — рецессивность. Но существенное различие заключается в том, что эти гены не являются аллельными, т. е. расположены в негомологичных хромосомах или занимают различные локусы в гомоло-

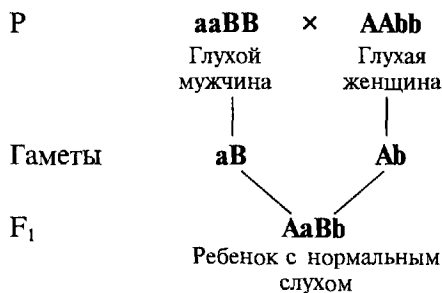


Рис. V.5. Схема, поясняющая возможность рождения детей с нормальным слухом у глухих родителей с различными генетическими формами глухоты

гичных. Различают доминантный и рецессивный эпистаз. При доминантном эпистазе доминантный аллель гена-супрессора подавляет проявление доминантного аллеля другого гипостатического гена. При рецессивном эпистазе, или криптомерии, рецессивный аллель гена-супрессора, будучи в гомозиготном состоянии, не дает проявиться доминантной или рецессивным аллелям других генов.

Примером рецессивного эпистаза у человека может служить так называемый бомбейский фенотип, когда индивид, имеющий доминантный аллель группы крови системы АВ0 (например, аллель В, определяющий принадлежность человека к III или IV группе), идентифицируется в реакции агглютинации как человек с 0(I). Это состояние возникает в результате того, что данный индивид является рецессивной гомозиготой (hh) по другой, нежели система АВ0, генетической системе Hh. Для реализации аллелей I<sup>A</sup> и I<sup>B</sup> необходимо присутствие хотя бы одного доминантного аллеля H.

**Полимерия** (от греч. polys — много + meros — часть) — вид взаимодействия, когда эффекты нескольких неаллельных генов, определяющих один и тот же признак, примерно одинаковы. Подобные признаки получили название количественных, или полимерных признаков. Как правило, степень проявления полимерных признаков зависит от числа доминантных генов. Наследование полимерных признаков было впервые описано шведским генетиком Г. Нильсон-Эле в 1908 г. Проводя скрещивание различных форм пшеницы (с красными и белыми зернами), он наблюдал расщепление в F<sub>2</sub> признака окраски в отношении: 15/16 окрашенных и 1/16 белых. Среди окрашенных зерен он наблюдал все переходы — от интенсивно окрашенных до слабо окрашенных.

Анализ особенностей расщепления показал, что в данном случае окраску зерен определяют два доминантных аллеля двух различных генов, а сочетания их рецессивных аллелей определяют отсутствие окраски. Поскольку полимерные гены имеют однонаправленное действие, их, как правило, обозначают одинаковыми буквами. Таким образом, исходные родительские формы имели генотипы A<sub>1</sub>A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>A<sub>2</sub> и a<sub>1</sub>a<sub>1</sub>a<sub>2</sub>a<sub>2</sub>. Наличие всех четырех доминантных аллелей определяло самую интенсивную окраску, трех доминантных аллелей (типа A<sub>1</sub>A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>a<sub>2</sub>) — менее интенсивную окраску и т. д.

Примером полимерного наследования у человека является наследование окраски кожных покровов. В браке индивида негроидной расы (коренного жителя Африки) с черной окраской кожи и представителем европеоидной расы с белой кожей дети рождаются с промежуточным цветом кожи (мулаты). В браке двух мулатов потомки могут обладать любой окраской кожи: от черной до бе-

лой, поскольку пигментация кожи обусловлена действием трех или четырех неаллельных генов. Влияние каждого из этих генов на окраску кожи примерно одинаково.

Полимерное наследование характерно для так называемых количественных признаков, таких, как рост, вес, окраска кожных покровов, скорость протекания биохимических реакций, артериальное давление, содержание сахара в крови, особенности нервной системы, уровень интеллекта, и многих других, которые нельзя разложить на четкие фенотипические классы. Чем большее число неаллельных генов контролируют развитие количественного признака, тем менее заметны переходы между фенотипическими классами.



## ГЛАВА VI. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Наследственность и изменчивость являются важнейшими факторами эволюции всего живого на Земле. Под **наследственностью** понимают свойство организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность в ряду поколений, а также определять уникальный характер индивидуального развития в специфических условиях среды. Явления наследственности и изменчивости лежат в основе всех жизненных проявлений. Наследственность обеспечивает сходство морфологических характеристик, механизмов развития и жизнедеятельности, а структурно-функциональное разнообразие особей любого вида зависит от другого фундаментального свойства живых организмов — изменчивости.

Под **изменчивостью** понимают свойство живых организмов приобретать в процессе индивидуального развития (онтогенеза) новые морфо-функциональные признаки и особенности, отличающиеся от родительских.

### VI.1. ТИПЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ

С эволюционной точки зрения различают два вида биологической изменчивости: **групповую изменчивость**, под которой понимают различия между популяциями, этносами или расами, и **индивидуальную изменчивость**, т.е. различия между особями одной популяции. Примерами групповой изменчивости могут служить различия в окраске кожных покровов у африканцев и европейцев, характер оволошения и структуры волос, разрез глаз и многие другие признаки, различающие представителей различных рас.

Индивидуальная изменчивость гораздо шире групповой. Она включает все различия между конкретными индивидами по характеру, темпераменту, цвету глаз, наличию определенной группы крови, особенностям внешнего облика, росту, телосложению и т.д.

Процессы, определяющие изменчивость, неоднородны. Одни из них могут проявляться только в виде вариации признаков, т.е.

только как изменение признака; другие затрагивают генетический аппарат.

Соответственно этому выделяют *фенотипическую (ненаследственную)* и *генотипическую (наследственную)* изменчивость.

### VI.1.1. Ненаследственная изменчивость

При фенотипической изменчивости наследственный материал в изменения не вовлекается. Они касаются только признаков индивида и происходят под действием факторов внешней и внутренней среды. Подобные изменения не передаются по наследству, даже если они обусловлены постоянным воздействием на протяжении исторически длительного времени. Например, у некоторых народов известны ритуалы, связанные с нанесением специфических повреждений: протыкание носовой перегородки или губ, удаление зубов (клыков), уродование ступней или костей черепа. Подобные изменения, как известно, не наследуются. Если изменения признака являются реакцией на действие определенного фактора и по выраженности не выходят за пределы нормы реакции, то такие изменения называют *модификационными*. Наиболее четко модификационная изменчивость проявляется как реакция организма на изменения факторов среды: например, географических условий проживания, интенсивности солнечной радиации, характера питания и т. д. Модификационная изменчивость имеет адаптивное (приспособительное) значение. В тех случаях, когда изменения появляются в результате действия большого количества факторов, их называют *случайными*.

Одним из проявлений модификационной изменчивости является феномен фенотипического копирования. Термин «фенокопия» был предложен для обозначения признаков, болезней или пороков развития, возникающих под воздействием определенных условий среды, но фенотипически (клинически) похожих на такие же состояния, обусловленные генетическими факторами (мутациями).

Таким образом, фенокопия — это признак, развивающийся под действием средовых факторов, но лишь копирующий наследственно обусловленный признак.

Окраска кожных покровов африканцев характеризуется выраженной пигментацией, даже если человек не подвергается воздействию солнечных лучей. Кожа европейцев, как правило, пигментирована лишь в слабой степени, но становится смуглой под действием солнечного света. Таким образом, загорелые, но наследственно светлокожие индивиды представляют собой как бы «копии» генетически темнокожих людей.

Известно большое число клинических примеров, иллюстрирующих ситуации, когда определенный фенотип может являться про-

дуктом конкретного генотипа, а может быть фенкопией, т.е. развиваться под действием факторов среды. Например, слепота, обусловленная помутнением хрусталика глаза (катаракта), может быть вызвана механическими повреждениями, или действием ионизирующего излучения, или в результате внутриутробного поражения вирусом краснухи. Но развитие катаракты может вызвать специфический ген без какого-либо дополнительного внешнего воздействия на организм.

Слабоумие может быть обусловлено специфическим генотипом (например, генной или геномной мутацией), но может развиваться при отсутствии йода в рационе ребенка или в результате повреждающего воздействия цитомегаловирусной инфекции на мозг плода во время внутриутробного развития.

В некоторых случаях использованный термин отражает лишь наличие признака и не несет информации о причинах его возникновения. Известно, например, что понятие «микроцефалия» (от греч. *mikros* — малый + *kephalē* — голова) включает такие признаки, как уменьшенный размер черепа и головного мозга, умственная отсталость и определенные неврологические нарушения. Но микроцефалия может быть *истинной, или генетической, характеризующейся первичным недоразвитием головного мозга, и вторичной, или негенетической, обусловленной, например, ранним наращением черепно-мозговых швов*. В обоих случаях многие клинические проявления будут весьма схожи. Однако при выборе методов психолого-педагогической коррекции, терапии, реабилитации и адаптации этих больных необходимо точное знание причины патологии в данной семье.

Сформировавшиеся новые признаки могут служить основой для эволюции вида при условии их наследования.

Если бы все члены вида были идентичны по какому-либо признаку, то отбор отсутствовал, поскольку не было бы точки приложения его действия. Явление изменчивости, таким образом, обеспечивает возможность естественного отбора. Однако для эволюции требуется не просто изменчивость, а *наследуемая изменчивость*, для того чтобы имелась возможность распространить полезные или удалить вредные для вида возникшие изменения. При этом для эволюционных преобразований генетической структуры вида самым важным является то, что различающиеся по генетической конституции особи оставляют различное число потомков. Этим определяется основной механизм эволюции.

### VI.1.2. Наследственная изменчивость

Генотипическая изменчивость в зависимости от природы клеток подразделяется на *генеративную* (изменения в наследствен-

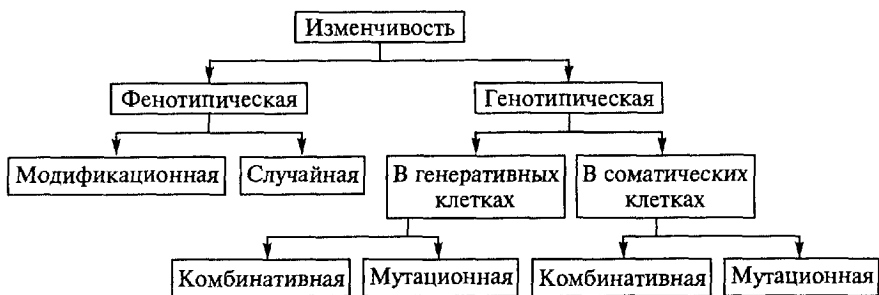


Рис. VI.1. Классификация видов изменчивости

ном аппарате гамет) и **соматическую** (изменения в наследственном аппарате клеток тела). В рамках генеративной и соматической изменчивости выделяют 1) комбинативную и 2) мутационную изменчивость (рис. VI.1).

**Комбинативная изменчивость** возникает в генотипах потомков вследствие случайной рекомбинации аллелей. Сами гены при этом не изменяются, но генотипы родителей и детей различны. Комбинативная изменчивость возникает в результате нескольких процессов:

- а) независимого расхождения хромосом в процессе мейоза;
- б) рекомбинации генов при кроссинговере;
- в) случайной встречи гамет при оплодотворении.

Комбинативная изменчивость является главным источником наблюдаемого генетического разнообразия. Известно, что в геноме человека содержится примерно 30—40 тыс. генов. Около трети всех генов имеют более чем один аллель, т. е. являются полиморфными. Однако даже при наличии лишь небольшого числа локусов, содержащих по несколько аллелей, только при рекомбинации (вследствие перемешивания генных комплексов) возникает колоссальное множество уникальных генотипов.

Так, только при 10 генах, содержащих по 4 аллеля каждый, теоретическое число уникальных диплоидных генотипов составляет 10 миллиардов!

Поскольку около одной трети генов в геноме человека являются полиморфными, то только за счет рекомбинации создается неисчерпаемое генетическое разнообразие человека. В свою очередь неповторимость генетической конституции во многом определяет уникальность и неповторимость каждого человека.

**Мутационная изменчивость** обусловлена *мутациями* (от лат. mutatio — изменение, перемена) — устойчивым изменением генетического материала и, как следствие, наследуемого признака. Переходных форм изменчивости по сравнению с исходным состоянием не наблюдается.

## VI.2. МУТАГЕНЫ

Причинами, вызывающими мутации (нарушения структуры генов, структуры хромосом или изменения их числа), могут быть различные факторы (рис. VI.2). Их обозначают как **мутагены** (от лат. mutatio + genos — происхождение).

По происхождению мутагены можно разделить на:

**экзогенные.** Их большинство. К ним относятся многие факторы внешней среды;

**эндогенные.** Они образуются в процессе жизнедеятельности организма.

По природе возникновения различают: физические, химические и биологические мутагены.

К **физическим мутагенам** относятся:

а) ионизирующие излучения (например,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -излучения, рентгеновское излучение, нейтроны);

б) радиоактивные элементы (например, радий, радон, изотопы калия, углерода и т. д. как источники ионизирующего излучения);

в) ультрафиолетовое излучение;

г) чрезмерно высокая или низкая температура.

**Химические мутагены** — самая многочисленная группа. К ним относятся:

а) сильные окислители или восстановители (например, нитраты, нитриты, активные формы кислорода);

б) алкилирующие агенты (например, иоацетамид);

в) пестициды (например, гербициды, фунгициды);

г) некоторые пищевые добавки (например, ароматические углеводороды, цикламаты);

д) продукты переработки нефти;

е) органические растворители;

ж) лекарственные препараты (например, цитостатики, ртуть-содержащие средства, иммунодепрессанты) и другие химические соединения.

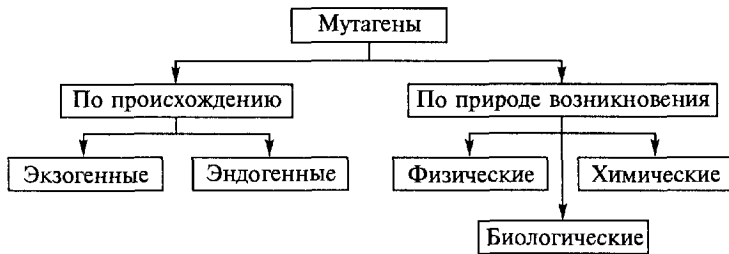


Рис. VI.2. Виды мутагенов

К **биологическим мутагенам** относятся:

а) некоторые вирусы (например, кори, краснухи, гриппа);  
б) продукты обмена веществ (например, продукты липопероксидации);

в) антигены некоторых микробов и паразитов.

События, приводящие к возникновению мутаций, называют мутационным процессом. Различают спонтанный и индуцированный мутагенез. Разделение мутационного процесса на спонтанный и индуцированный в определенной степени условно.

**Спонтанные мутации** возникают при обычных физиологических состояниях организма без видимого дополнительного воздействия на организм внешних факторов. Спонтанные мутации могут возникать, например, в результате действия химических соединений, образующихся в процессе метаболизма; воздействия естественного фона радиации или УФ-излучения; ошибок репликации и т. д.

**Индукцированные мутации** — это мутации, вызванные направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды. Индуцированный мутационный процесс может быть контролируемым (например, в эксперименте с целью изучения действия механизмов и/или его последствий) и неконтролируемым (например, в результате облучения при выбросе радиоактивных элементов в среду обитания).

### VI.3. ТИПЫ МУТАЦИЙ

Мутации являются начальным звеном патогенеза наследственных болезней.

По виду клеток, в которых произошли изменения, мутации можно разделить на:

**гаметические** (от греч. *gametē* — супруга), или **генеративные**, мутации в половых клетках. Они наследуются и, как правило, обнаруживаются во всех клетках потомков, ставших их носителями;

**соматические** — мутации в неполовых клетках организма. Проявляются у того индивида, у которого они возникают. Они передаются только дочерним клеткам при делении и не наследуются следующим поколением индивида. Если соматическая мутация возникает на ранних стадиях дробления зиготы (но не первого деления), возникают клеточные линии с различными генотипами. Чем раньше в онтогенезе происходит соматическая мутация, тем больше клеток и соответственно ткани несет данную мутацию. Подобные организмы получили название мозаичных.

По влиянию на организм можно выделить:

1) летальные мутации — это мутации, которые приводят к внутриутробной гибели или к смерти в младенческом возрасте. Напри-



Рис. VI.3. Схема типов мутаций

мер, такая геномная мутация, как моносомия по аутосомам, у человека несовместима с нормальным развитием эмбриона;

2) полублетальные мутации — мутации, значительно снижающие жизнеспособность организма, приводя к ранней смерти. Продолжительность жизни носителей полублетальных мутаций может значительно варьировать, однако в любом случае они погибают до достижения половой зрелости (например, при пигментной ксеродерме);

3) нейтральные мутации — мутации, не влияющие существенным образом на процессы жизнедеятельности;

4) благоприятные мутации — мутации, обеспечивающие организму новые полезные свойства.

В соответствии с уровнем организации наследственных структур различают генные, хромосомные и геномные мутации (рис. VI.3).

### VI.3.1. Генные мутации

Генные мутации представляют собой молекулярные, не видимые в световом микроскопе изменения структуры ДНК. К мутациям генов относятся любые изменения молекулярной структуры ДНК, независимо от их локализации и влияния на жизнеспособность. Некоторые мутации не оказывают никакого влияния на структуру и функцию соответствующего белка. Другая (большая) часть генных мутаций приводит к синтезу дефектного белка, не способного выполнять свойственную ему функцию. Именно генные мутации обуславливают развитие большинства наследственных форм патологии.

Наиболее частыми моногенными заболеваниями являются: мукосцидоз, гемохроматоз, адено-генитальный синдром, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, миопатии Дюшенна — Беккера и ряд

других заболеваний. Клинически они проявляются признаками нарушений обмена веществ (метаболизма) в организме.

Мутация может заключаться:

1) в замене основания в кодоне, это так называемая миссенс-мутация (от англ. *mis* — ложный, неправильный + лат. *sensus* — смысл) — замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в полипептиде;

2) в таком изменении кодонов, которое приведет к остановке считывания информации, это так называемая нонсенс-мутация (от лат. *non* — нет + *sensus* — смысл) — замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводит к образованию кодона-терминатора (стоп-кодона) и прекращению трансляции;

3) нарушении считывания информации, сдвиге рамки считывания, называемом фреймшифтом (от англ. *frame* — рамка + *shift* — сдвиг, перемещение), когда молекулярные изменения ДНК приводят к изменению триплетов в процессе трансляции полипептидной цепи.

Известны и другие типы генных мутаций.

По типу молекулярных изменений выделяют:

*делеции* (от лат. *deletio* — уничтожение), когда происходит утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена;

*дупликации* (от лат. *duplicatio* — удвоение), т.е. удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов;

*инверсии* (от лат. *inversio* — перевертывание), т.е. поворот на 180° сегмента ДНК размерами от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов;

*инсерции* (от лат. *insertio* — прикрепление), т.е. вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена.

Молекулярные изменения, затрагивающие от одного до нескольких нуклеотидов, рассматривают как точечную мутацию.

Принципиальным и отличительным для генной мутации является то, что она 1) приводит к изменению генетической информации, 2) может передаваться от поколения к поколению.

Определенная часть генных мутаций может быть отнесена к нейтральным мутациям, поскольку они не приводят к каким-либо изменениям фенотипа. Например, за счет вырожденности генетического кода одну и ту же аминокислоту могут кодировать два триплета, различающихся только по одному основанию. С другой стороны, один и тот же ген может изменяться (мутировать) в несколько различающихся состояний.

Например, ген, контролирующий группу крови системы АВ0, имеет три аллеля: 0, А и В, сочетания которых определяют 4 группы крови. Группа крови системы АВ0 является классическим примером генетической изменчивости нормальных признаков человека.



Именно генные мутации обуславливают развитие большинства наследственных форм патологии. Болезни, обусловленные подобными мутациями, называют *генными*, или *моногенными*, *болезнями*, т.е. заболеваниями, развитие которых детерминировано мутацией одного гена.

### VI.3.2. Геномные и хромосомные мутации

Геномные и хромосомные мутации являются причинами возникновения *хромосомных болезней* (см. рис. VI.3).

К **геномным мутациям** относятся анеуплоидии и изменение плоидности структурно неизмененных хромосом. Выявляются цитогенетическими методами.

Анеуплоидия — изменение (уменьшение — моносомия, увеличение — трисомия) числа хромосом в диплоидном наборе, не кратное гаплоидному ( $2n + 1$ ,  $2n - 1$  и т.д.).

Полиплоидия — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному ( $3n$ ,  $4n$ ,  $5n$  и т.д.).

У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидий являются летальными мутациями.

К наиболее частым геномным мутациям относятся:

трисомия — наличие трех гомологичных хромосом в кариотипе (например, по 21-й паре, при синдроме Дауна, по 18-й паре при синдроме Эдвардса, по 13-й паре при синдроме Патау; по половым хромосомам: XXX, XXY, XYY);

моносомия — наличие только одной из двух гомологичных хромосом. При моносомии по любой из аутомосом нормальное развитие эмбриона невозможно. Единственная моносомия у человека, совместимая с жизнью, — моносомия по X-хромосоме — приводит к синдрому Шерешевского — Тернера (45, X0).

Причиной, приводящей к анеуплоидии, является **нерасхождение хромосом** во время клеточного деления при образовании половых клеток или **утрата хромосом** в результате анафазного отставания, когда во время движения к полюсу одна из гомологичных хромосом может отстать от всех других негомологичных хромосом. Термин «нерасхождение» означает отсутствие разделения хромосом или хроматид в мейозе или митозе. Утрата хромосом может приводить к мозаицизму, при котором имеется одна эуплоидная (нормальная) клеточная линия, а другая — моносомная.

Нерасхождение хромосом наиболее часто наблюдается во время мейоза (рис. VI.4). Хромосомы, которые в норме должны делиться во время мейоза, остаются соединенными вместе и в анафазе отходят к одному полюсу клетки. Таким образом, возникают две гаметы, одна из которых имеет добавочную хромосому, а другая не имеет этой хромосомы. При оплодотворении гаметы с нор-

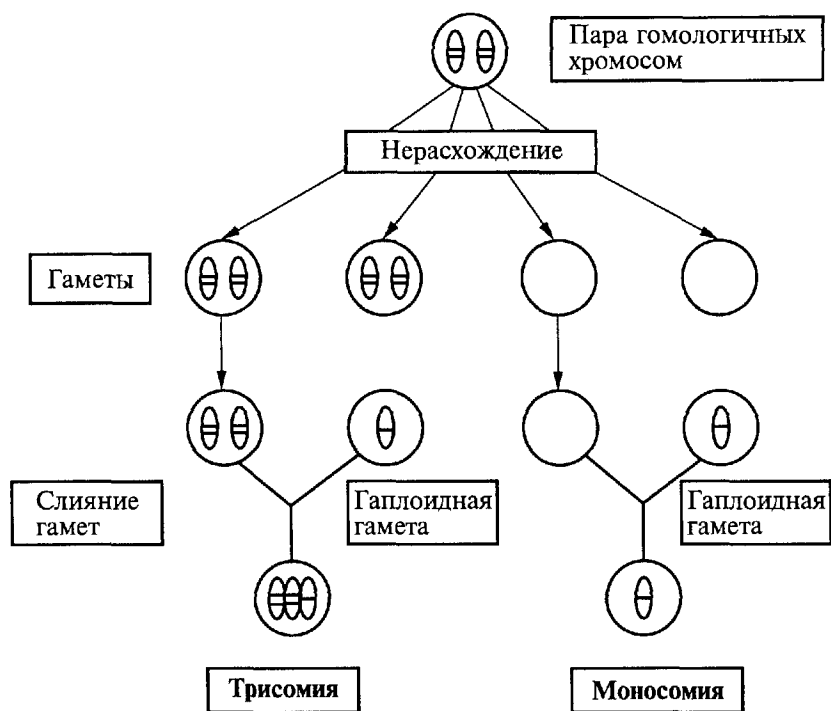


Рис. VI.4. Схема нерасхождения хромосом в гаметогенезе и результаты оплодотворения

мальным набором хромосом гаметой с лишней хромосомой возникает трисомия (т. е. в клетке присутствует три гомологичные хромосомы), при оплодотворении гаметой без одной хромосомы возникает зигота с моносомией. Если моносомая зигота образуется по какой-либо аутосомной (не половой) хромосоме, то развитие организма прекращается на самых ранних стадиях развития.

**Хромосомные мутации** — это структурные изменения отдельных хромосом, как правило, видимые в световом микроскопе. В хромосомную мутацию вовлекается большое число (от десятков до нескольких сотен) генов, что приводит к изменению нормального диплоидного набора. Несмотря на то что хромосомные aberrации, как правило, не изменяют последовательность ДНК в специфических генах, изменение числа копий генов в геноме приводит к генетическому дисбалансу вследствие недостатка или избытка генетического материала. Различают две большие группы хромосомных мутаций: внутривхромосомные и межхромосомные (рис. VI.5).

**Внутривхромосомные мутации** — это aberrации в пределах одной хромосомы. К ним относятся:

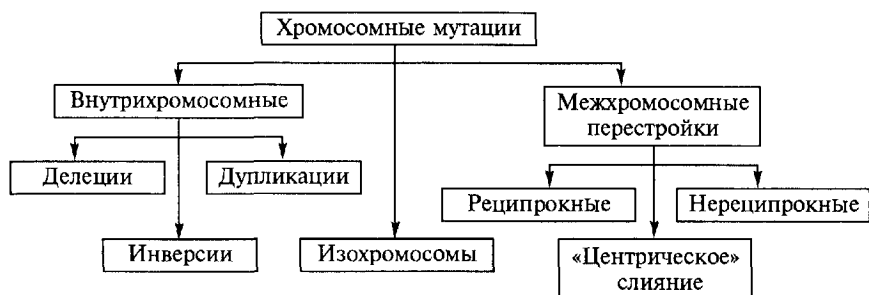


Рис. VI.5. Виды хромосомных мутаций

— делеции (от лат. *deletio* — уничтожение) — утрата одного из участков хромосомы, внутреннего или терминального. Это может обусловить нарушение эмбриогенеза и формирование множественных аномалий развития (например, делеция в регионе короткого плеча 5-й хромосомы, обозначаемая как 5p-, приводит к недоразвитию гортани, порокам сердца, отставанию умственного развития). Этот симптомокомплекс известен как синдром «кошачьего крика», поскольку у больных детей из-за аномалии гортани плач напоминает кошачье мяуканье;

— инверсии (от лат. *inversio* — переворачивание). В результате двух точек разрывов хромосомы образовавшийся фрагмент встраивается на прежнее место после поворота на  $180^\circ$ . В результате нарушается только порядок расположения генов;

— дупликации (от лат. *duplicatio* — удвоение) — удвоение (или умножение) какого-либо участка хромосомы (например, трисомия по одному из коротких плеч 9-й хромосомы обуславливает множественные пороки, включая микроцефалию, задержку физического, психического и интеллектуального развития).

**Межхромосомные мутации**, или мутации перестройки — обмен фрагментами между негомологичными хромосомами. Такие мутации получили название **транслокации** (от лат. *trans* — за, через + *locus* — место). Это:

— реципрокная транслокация, когда две хромосомы обмениваются своими фрагментами;

— нереципрокная транслокация, когда фрагмент одной хромосомы транспортируется на другую;

— «центрическое» слияние (робертсоновская транслокация) — соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч.

При поперечном разрыве хроматид через центромеры «сестринские» хроматиды становятся «зеркальными» плечами двух разных хромосом, содержащих одинаковые наборы генов. Такие хромосомы называют **изохромосомами**.

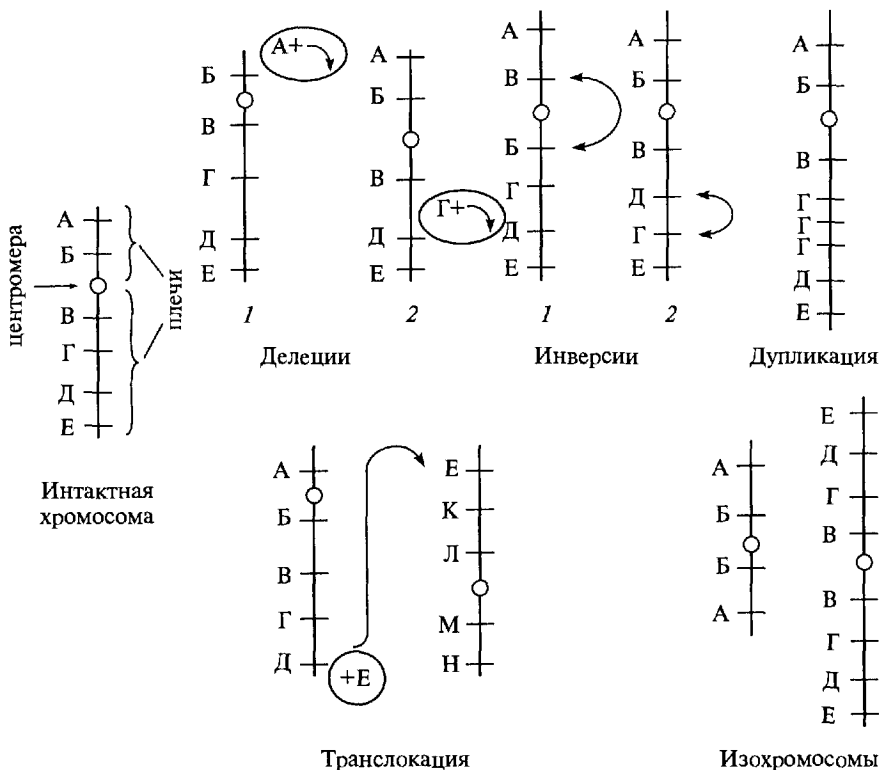


Рис. VI.6. Схемы наиболее частых хромосомных aberrаций.

*Делеции:* 1 — концевая; 2 — интерстициальная. *Инверсии:* 1 — перичентрическая (с захватом центромеры); 2 — парацентрическая (в пределах одного плеча хромосомы)

Как внутривидовые (делеции, инверсии и дупликации), так и межхромосомные (транслокации) aberrации и изохромосомы связаны с физическими изменениями структуры хромосом, в том числе с механическими разломами (рис. VI.6).

### VI.3.3. Наследственная патология как результат наследственной изменчивости

Наличие общих видовых признаков позволяет объединять всех людей на земле в единый вид *Homo sapiens*. Тем не менее мы без труда, одним взглядом выделяем лицо знакомого нам человека в толпе незнакомых людей. Чрезвычайное разнообразие людей — как внутривидовое (например, разнообразие в пределах этноса), так и межвидовое — обусловлено генетическим их отличием. В настоящее время считается, что вся внутривидовая изменчивость

обусловлена различными генотипами, возникающими и поддерживаемыми естественным отбором.

Известно, что гаплоидный геном человека содержит  $3,3 \cdot 10^9$  пар нуклеотидных остатков, что теоретически позволяет иметь до 6—10 млн генов. Вместе с тем данные современных исследований свидетельствуют, что в геноме человека содержится примерно 30—40 тыс. генов. Около трети всех генов имеют более чем один аллель, т. е. являются полиморфными.

Концепция наследственного полиморфизма была сформулирована Э. Фордом в 1940 г. для объяснения существования в популяции двух или более различающихся форм, когда частота наиболее редкой из них не может быть объяснена только мутационными событиями. Поскольку мутация гена является редким событием ( $1 \cdot 10^{-6}$ ), частоту мутантного аллеля, составляющую более 1 %, можно объяснить только его постепенным накоплением в популяции за счет селективных преимуществ носителей данной мутации.

Многочисленность расщепляющихся локусов, многочисленность аллелей в каждом из них наряду с явлением рекомбинации создает неисчерпаемое генетическое разнообразие человека. Расчеты свидетельствуют, что за всю историю человечества на земном шаре не было, нет и в обозримом будущем не встретится генетического повторения, т. е. каждый рожденный человек является уникальным явлением во Вселенной. Неповторимость генетической конституции во многом определяет особенности развития заболевания у каждого конкретного человека.

Человечество эволюционировало как группы изолированных популяций, длительное время проживающих в одних и тех же условиях окружающей среды, включая климатогеографические характеристики, характер питания, возбудителей болезней, культурные традиции и т. д. Это привело к закреплению в популяции специфических для каждой из них сочетаний нормальных аллелей, наиболее адекватных условиям среды. В связи с постепенным расширением ареала обитания, интенсивными миграциями, переселением народов возникают ситуации, когда полезные в определенных условиях сочетания конкретных нормальных генов в других условиях не обеспечивают оптимальное функционирование некоторых систем организма. Это приводит к тому, что часть наследственной изменчивости, обусловленная неблагоприятным сочетанием непатологических генов человека, становится основой развития так называемым болезней с **наследственным предрасположением**.

Кроме того, у человека как социального существа естественный отбор со временем протекал во все более специфических формах, что также расширяло наследственное разнообразие. Сохранялось то, что могло отметаться у животных, или, наоборот, терялось то, что животные сохраняли. Так, полноценное обеспече-

ние потребностей в витамине С привело в процессе эволюции к утере гена L-гулонолактонооксидазы, катализирующей синтез аскорбиновой кислоты. В процессе эволюции человечество приобретало и нежелательные признаки, имеющие прямое отношение к патологии. Например, у человека в процессе эволюции появились гены, определяющие чувствительность к дифтерийному токсину или к вирусу полиомиелита.

Существует также механизм генетической изменчивости, связанный с устойчивостью к некоторым заболеваниям. Известно, что гетерозиготное носительство серповидно-клеточного гемоглобина (HbS) обеспечивает организму человека защиту от малярийного плазмодия (внутриклеточного паразита эритроцитов). Несмотря на то, что гомозиготы по HbS страдают тяжелой анемией и, как правило, погибают в раннем возрасте, носительство гена HbS становится полезным свойством для популяции в целом, и частота мутантного гена может достигать высоких значений в условиях эндемичной малярии.

Таким образом, у человека, как и у любого другого биологического вида, нет резкой грани между наследственной изменчивостью, ведущей к нормальным вариациям признаков, и наследственной изменчивостью, обуславливающей возникновение наследственных болезней. Человек, став биологическим видом *Homo sapiens*, как бы заплатил за «разумность» своего вида накоплением

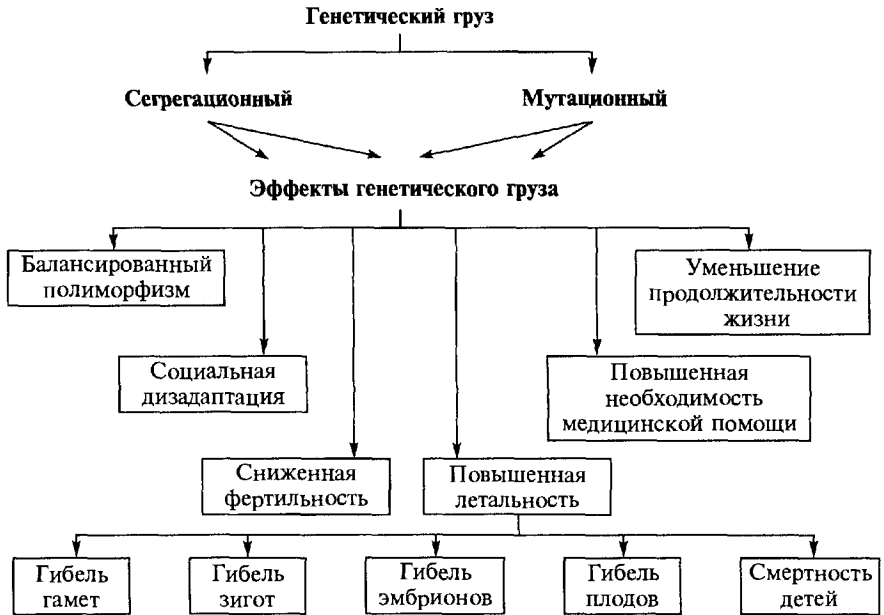


Рис. VI.7. Структура и эффекты генетического груза

патологических мутаций. Это положение лежит в основе одной из главных концепций медицинской генетики об *эволюционном накоплении патологических мутаций в популяциях человека*.

Наследственная изменчивость популяций человека, как поддерживаемая, так и уменьшаемая естественным отбором, формирует так называемый **генетический груз** (рис. VI.7).

Некоторые патологические мутации могут в течение исторически длительного времени сохраняться и распространяться в популяциях, обуславливая так называемый *сегрегационный генетический груз*; другие патологические мутации возникают в каждом поколении как результат новых изменений наследственной структуры, создавая *мутационный груз*.

Отрицательный эффект генетического груза проявляется повышенной летальностью (гибель гамет, зигот, эмбрионов и детей), снижением фертильности (уменьшенное воспроизводство потомства), уменьшением продолжительности жизни, социальной дизадаптацией и инвалидизацией, а также обуславливает повышенную необходимость в медицинской помощи.

Английский генетик Дж. Холдейн был первым, кто привлек внимание исследователей к существованию генетического груза, хотя сам термин был предложен Г. Меллером еще в конце 40-х гг. Смысл понятия «генетический груз» связан с высокой степенью генетической изменчивости, необходимой биологическому виду для того, чтобы иметь возможность приспосабливаться к изменяющимся условиям среды.

## ГЛАВА VII. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

### VII.1. СООТНОШЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И УСЛОВИЙ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Факты, накопленные к настоящему времени медицинской генетикой, позволяют все многообразие взаимоотношений наследственности и среды представить в обобщенной форме.

Представим ситуацию, когда вклад наследственности в развитие признака, в том числе патологического, равен нулю. Это означало бы, что признак полностью формируется внешней средой, без какого-либо участия генотипа. Иными словами, среда воздействовала бы «ни на что». На самом деле среда всегда воздействует на тот или иной материальный субстрат, являющийся результатом действия генов. Представим противоположную ситуацию, т. е. когда вклад наследственности равен 100 %. Это означало бы, что генетическая информация о признаке реализуется вне влияния окружающей среды. В действительности вклад каждого из компонентов в формирование признака или свойства, стало быть, и заболевания будет различным при различных видах патологии.

Организм представляет собой единство внешнего и внутреннего, интегральную систему сложно взаимосвязанных частей. Любой организм обладает бесконечным числом признаков, хотя в эмпирическом описании как здорового, так и больного организма мы фиксируем только ограниченный перечень свойств. Опираясь на наиболее общие генетические и молекулярно-биологические концепции, можно связать многие цепи разрозненных событий развития как нормальных, так и патологических признаков. Как нормальные, так и патологические признаки организма являются результатом взаимодействия наследственных (внутренних) и средовых (внешних) факторов. Именно поэтому общее понимание патологических процессов возможно только с учетом результатов взаимодействия наследственности и среды. Таким образом, генетическая программа индивида в прямом или опосредованном виде может участвовать в развитии патологии.

Существуют формы наследственно обусловленной патологии, клинические проявления которых почти не зависят от влияния среды. Вместе с тем это не означает, что все в человеке сводится только к его биологии, его генетике. Однако сегодня совершенно



очевидно, что вне явления наследственности невозможны никакие процессы жизнедеятельности клетки, развития особи и эволюции организмов.

То обстоятельство, что человек социален по своей природе, во многом определяет характер заболеваний. Увеличение удельного веса болезней неинфекционного происхождения (таких, как атеросклероз, ИБС, онкологическая патология, психические и другие заболевания) в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации является едва ли не самым убедительным подтверждением этого. Социальная природа человека во многом становится определяющим фактором в реализации патологических генотипов. Проведение медико-гигиенических мероприятий, направленных на предотвращение влияния вредоносных факторов внешней среды, создание условий, способствующих реализации нормальных генотипов и препятствующих развитию патологических, терапия ряда наследственных болезней способны уменьшить тяжесть наследственных дефектов, а в некоторых случаях осуществить полную коррекцию наследственного заболевания.

В настоящее время не только микросоциум формирует специфические условия реализации генотипа. Широкие социально-экономические преобразования существенно изменяют генетическую структуру популяций. Изменения популяционно-демографических показателей, таких, как уровень кровного родства, плотность населения, интенсивность и направление миграции, система браков, размер семьи и другие, неизбежно сказываются как на спектре, так и на распространенности наследственной патологии.

Социально-экономическая деятельность человека приводит к появлению в биосфере новых химических соединений и физических факторов, обладающих *тератогенным* и *мутагенным* эффектом. Масштабы загрязнения среды химическими соединениями и источниками излучения поразительны. В настоящее время около 7 млн искусственно созданных химических соединений находятся в среде обитания человека. Житель крупного промышленного города в течение суток контактирует почти с 50 тысячами из них. Несмотря на отсутствие строгих доказательств взаимосвязи степени загрязнения среды обитания с возникновением генетически детерминированных заболеваний и врожденных аномалий, можно констатировать, что число их увеличивается. Ухудшение экологической обстановки может создавать фон, способствующий реализации наследственной предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. В связи с антропогенным характером патологических факторов внешней среды возникают качественно новые проблемы защиты генофонда человека.

Ряд внешнесредовых причин способен обуславливать заболевания при любом генотипе. Наиболее часто данная ситуация реализуется при отсутствии видовой защиты от воздействия внеш-

несредовых агентов, но и в этом случае характер поражения, размах и разнообразие клинических проявлений и другие характеристики заболевания во многом определяются генетической конституцией организма. С другой стороны, даже при жесткой генетической детерминации патологии условия внешней среды, конституциональные особенности, весь генотип в целом могут оказывать существенное модифицирующее воздействие на характер, частоту и степень проявления патологического гена. Такая высокая пластичность генотипа создает большие возможности для лечения, профилактики наследственных болезней, разработки эффективных медико-педагогических программ обучения, реабилитации и адаптации больных.

## VII.2. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Известное к настоящему времени число наследственных признаков и болезней превышает более 10 тыс., и оно постоянно увеличивается. Описываются новые, ранее неизвестные наследственные синдромы и заболевания. В рамках уже известных клинических синдромов выделяют различные по механизму возникновения нозологические формы.

Еще один источник роста числа наследственных заболеваний — это широко распространенные заболевания неинфекционной этиологии, к которым относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, язвенная болезнь, злокачественные новообразования, псориаз, ряд психических и многие другие заболевания. Современные методы генетического анализа позволяют среди заболеваний, обусловленных наследственным предрасположением, выделять моногенные формы, т. е. заболевания, обусловленные мутацией одного гена. В связи с этим необходима разработка рациональной классификации наследственных болезней.

Первые классификации наследственных болезней опирались главным образом на клинические особенности определенных групп патологий. По данной классификации выделяли, например, «наследственные болезни скелета», «наследственные болезни обмена», «наследственные болезни желудочно-кишечного тракта» и т. д. Поскольку одной из отличительных особенностей наследственного заболевания является вовлеченность в него многих органов и систем, использование чисто клинического (т. е. описательного) подхода не позволяет избежать ошибок классификации. Например, аутосомно-доминантный синдром «рука — сердце» в зависимости от ведущего в клиническом отношении симптома может диагностироваться, как «лучевая косорукость», и, следовательно, будет отнесен в рамках чисто клинической классификации в группу «по-

ражения скелета». Вместе с тем у другого больного с идентичной мутацией (например, у брата описанного пациента) ведущим в клинической картине заболевания может быть поражение сердца при минимальной аномалии костной системы (в виде незначительной гипоплазии большого пальца). Таким образом, второй больной попадает в группу наследственных заболеваний «поражения сердечно-сосудистой системы».

Содержательным является собственно генетический подход к классификации наследственных болезней. В основе подобных классификаций лежат генетические различия, например тип мутантных клеток (либо соматические, либо половые), или различные типы наследования и т. д.

В настоящее время известны несколько классификаций наследственных болезней.

В основу классификации наследственных болезней, предложенной академиком Н. П. Бочковым (1984), положен критерий удельного веса наследственности и влияния среды в возникновении, особенностях развития и исходах заболеваний.

С учетом этого критерия выделяют четыре группы заболеваний.

I группа — собственно наследственные болезни (моногенные и хромосомные). Причиной их являются мутации. Проявления мутаций практически не зависят от среды, т. е. есть болезнь или ее нет, зависит только от наличия или отсутствия мутации. К этой группе болезней относятся, например, многие врожденные нарушения обмена: фенилкетонурия, мукополисахаридозы, галактоземия; нарушения синтеза структурных белков: болезнь Марфана, несовершенный остеогенез; наследственные нарушения транспортных белков: гемоглобинопатии, болезнь Вильсона—Коновалова; хромосомные болезни: болезнь Дауна, синдром Шерешевского—Тернера и др.

II группа — наследственные болезни, обусловленные мутацией, действие которой проявляется только при воздействии на организм специфического для мутантного гена фактора внешней среды. К данной группе относятся такие болезни, как печеночная порфирия, некоторые фармакогенетические реакции (длительная остановка дыхания при назначении суксаметония пациентам с вариантом псевдохолинэстеразы) и экогенетические болезни (фавизм).

III группа — болезни, возникновение которых в существенной мере определяется факторами среды. Они объединяют большинство широко распространенных заболеваний, особенно болезней зрелого и преклонного возрастов. Наиболее часто и наиболее тяжело заболевания развиваются у предрасположенных к ним индивидуумов. Примерами болезней этой группы являются гипертоническая болезнь, онкологические болезни, психические болезни.

Между II и III группами нет резкой границы, и их часто объединяют в группу болезней с наследственной предрасположенностью, различая моногенно или полигенно детерминированную предрасположенность.

IV группа — болезни, вызываемые исключительно факторами внешней среды (травмы, ожоги, отморожения, особо опасные инфекции и т. д.). Но и при этих заболеваниях генетические факторы определяют особенности клинического течения, эффективность терапии, спектр возникающих осложнений, скорость выздоровления, объемы компенсаторных реакций, исходы заболевания и т. д.

Другая широко используемая классификация основана на различиях первичного патогенетического механизма возникновения наследственных заболеваний.

С этих позиций всю наследственную патологию можно разделить на пять групп:

1) генные болезни. К этой группе относятся заболевания, вызываемые генными мутациями. Они передаются из поколения в поколение и наследуются по законам Менделя;

2) хромосомные болезни. Это заболевания, возникающие в результате хромосомных и геномных мутаций;

3) болезни, обусловленные наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни). Это заболевания, возникающие в результате соответствующей генетической конституции и наличия определенных факторов внешней среды. При воздействии средовых факторов реализуется наследственная предрасположенность;

4) генетические болезни, возникающие в результате мутаций в соматических клетках (генетические соматические болезни), группа выделена совсем недавно. К ней относятся некоторые опухоли, отдельные пороки развития, аутоиммунные заболевания;

5) болезни генетической несовместимости матери и плода. Развиваются в результате иммунологической реакции организма матери на антиген плода.

### **VII.3. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Инициальным («стартовым») звеном патогенеза наследственных форм патологии являются генные, геномные и хромосомные мутации.

Особенности патогенеза наследственных болезней в основном определяются тремя факторами:

1) характером повреждения наследственных структур;

2) генетически детерминированными морфо-физиологическими особенностями организма;

3) воздействиями окружающей среды.

Эти факторы и обуславливают уникальный характер протекания патологических процессов в каждом конкретном организме.

### **VII.3.1. Особенности патогенеза моногенных болезней**

Мутационное изменение нуклеотидной последовательности структуры ДНК является причиной моногенных наследственных болезней. Специфика патогенеза моногенных заболеваний определяется особенностями химической природы первичного продукта, обусловленными конкретной мутацией, и той ролью, которую этот продукт играет в жизнедеятельности организма. При одних мутациях, обуславливающих полное отсутствие необходимого организму вещества (например, соматотропного гормона или цитохрома-450), нормальное развитие организма либо затруднено, либо невозможно; при других мутациях, приводящих к дефициту биологически активного вещества или структурного белка, возникают заболевания, характеризующиеся расстройством структуры и функции отдельных тканей, органов или физиологических систем.

Известные варианты патогенеза моногенных (так называемых менделирующих) заболеваний весьма разнообразны. Это во многом определяется огромным числом нарушений биохимических реакций, протекающих в организме. Несмотря на это, выделены некоторые общие закономерности развития моногенных форм патологии. Например, для многих наследственных болезней обмена веществ (НБО) установлена прямая связь между мутантным геном и нарушенной биохимической реакцией.

К настоящему времени открыты и подробно описаны сотни видов наследственных аномалий метаболизма, причина которых единичный мутантный ген. Обусловленная мутацией гена аномалия аминокислотной последовательности полипептидной цепи существенно нарушает активность ферментов за счет изменений количества белка, его конформационных характеристик, термостабильности, устойчивости к различным воздействиям и других свойств. В абсолютном большинстве случаев НБО связаны именно с изменением активности ферментов. В свою очередь мутационные нарушения синтеза фермента приводят к расстройству либо остановке реакций в данной цепи метаболизма, вызывая развитие той или иной формы патологии. Заболевание может возникать вследствие:

- накопления избытка субстрата как результат нарушения реакции (например, цереброзида при болезни Гоше),
- увеличения содержания вещества-предшественника (например, метионина при цистатионинурии),

— недостаточного образования вещества (в частности, дефицита цитидин-трифосфата при оротовой ацидурии),

— увеличения концентрации токсических продуктов метаболизма (например, фенилацетилглутамина, фенилуксусной, фенилпирииноградной кислоты и других фенилкетоновых производных при фенилкетонурии).

Тем не менее даже в случаях сходства вида нарушений, например при накоплении субстрата, механизмы развития различных заболеваний будут различны. В одном случае накапливающийся субстрат (например, высокомолекулярное вещество в случае амавротической идиотии Тей—Сакса) может откладываться в клетках, постепенно приводя их к гибели. В других случаях избыток низкомолекулярного растворимого вещества создает высокую концентрацию в биологических жидкостях организма. Например, при галактоземии (вследствие недостаточности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы) происходит накопление глюкозо-1-фосфата, токсические концентрации которого повреждают различные ткани, в связи с чем возникают цирроз печени, катаракта, повреждаются почки, нейроны головного мозга.

### VII.3.2. Особенности патогенеза хромосомных болезней

Характерной особенностью патогенеза хромосомных болезней является раннее нарушение морфогенеза. Оно проявляется расстройством деления и созревания клеток, нарушением их миграции и дифференциации, что обуславливает формирование множественных пороков развития различных органов и тканей. В основе наблюдаемых явлений лежит, как полагают, несбалансированность генома.

Выделяют три типа эффектов при развитии хромосомных болезней: специфические, полуспецифические и неспецифические. **Специфические** эффекты связаны с изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка (уникальных для любой хромосомы). При трисомиях число их увеличивается, при моносомиях — уменьшается. **Полуспецифические** эффекты при хромосомных болезнях обусловлены изменением числа генов, представленных в геноме большим числом копий (например, гены рибосомных, гистоновых, сократительных белков и т. д.). **Неспецифические** проявления хромосомных aberrаций могут быть обусловлены изменением содержания гетерохроматина, который выполняет важную роль в процессах клеточного деления, роста и т. д.

При хромосомных aberrациях выраженность отклонения от нормального развития, как правило, коррелирует со степенью хромосомного дисбаланса. Чем больше хромосомного материала

вовлечено в аберрацию, тем раньше заболевание проявится в онтогенезе и тем значительнее нарушения в физическом и психическом развитии индивида. Избыток хромосомного материала менее клинически значим по сравнению с его потерей. Например, утрата одной из аутомсомных хромосом не позволяет осуществиться имплантации яйцеклетки в матке. В то же время известны хромосомные синдромы, обусловленные трисомиями по различным хромосомам. Избыток или недостаток гетерохроматизированных регионов хромосом может и не иметь клинических последствий. В отличие от этого потеря эухроматина всегда приводит к потере уникальных генов.

## **ГЛАВА VIII. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

### **VIII.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Несмотря на многообразие клинической картины наследственных заболеваний, можно выделить их общие черты, что позволяет выявить или исключить наличие патологии у обследуемого. Основой формирования общности клинических характеристик различных форм наследственных болезней является генетический контроль ключевых звеньев обмена веществ и морфогенетических процессов.

Хотя наследственные заболевания, как и любые другие болезни, имеют свои характерные черты, ни одну из приведенных ниже особенностей нельзя рассматривать как нечто абсолютное: только наличие характерных черт в целом позволяет заподозрить наследственную патологию у пациента.

#### **VIII.1.1. Сроки манифестации наследственных болезней**

Большинство наследственных болезней распознаются в перинатальном и раннем детском возрасте. Как правило, первые симптомы заболевания диагностируются с рождения или вскоре после него. Например, некоторые наследственные синдромы, сопровождающиеся пороками развития (расщелина губы или нёба, добавочные пальцы на кисти и стопе, отсутствие конечности, дефекты передней брюшной стенки, пупочная грыжа, неперфорированный анус и т. д.), могут быть заподозрены с момента рождения ребенка. Примерами раннего проявления (или врожденного характера) наследственных болезней являются все хромосомные синдромы, ахондроплазия и ряд других форм поражений скелета. Однако первые клинические проявления наследственного заболевания могут выявляться и в более поздних возрастных группах. Данные, приведенные в табл. VIII.1, свидетельствуют, что 25 % всех генных болезней развиваются внутриутробно. Примерно к 3 годам проявляется еще 50 % генных болезней. Вместе с тем известны наследственные заболевания с поздними сроками проявления (болезнь Альцгеймера, хорей Гентингтона).



**Сроки клинической манифестации моногенных болезней в онтогенезе**

Возраст больных	Доля больных с клинической манифестацией (%)
Новорожденные	25
3 года	70
Конец пубертатного периода	90

Необходимо также подчеркнуть, что имеется целый ряд различий у заболеваний, проявляющихся в различные возрастные периоды постнатального онтогенеза (табл. VIII.2)

Из таблицы видно, что с возрастом падает частота моногенных болезней и увеличивается доля заболеваний, для проявления которых необходимо участие факторов среды.

В целом представленные различия в характеристиках заболеваний можно объяснить снижением в течение жизни вклада наследственных факторов в их этиологическую структуру.

Таблица VIII.2

**Некоторые характеристики заболеваний препубертатного и постпубертатного возраста**

Характеристика	Препубертатный период	Постпубертатный период
Тип наследования	Моногенный	Мультифакториальный
Возраст начала	Ранний	Поздний
Частота	Редкие	Частые
Период до проявления болезни	Короткий	Длинный
Больные родственники	Много	Гораздо меньше
Специфичность диагностики	Высокая	Низкая
Число болезней	Очень большое	Значительно меньше
Различия, связанные с полом	Редки	Часты
Наследуемость	Высокая	Низкая
Прогнозируемость	Высокая	Низкая

### **VIII.1.2. Прогрессиентность и хронический характер наследственных болезней**

*Прогрессиентным* называется течение заболевания с постоянным ухудшением общего состояния и с нарастанием негативных симптомов у пациента. Для многих наследственных болезней характерно постепенное нарастание их тяжести по мере развития патологического процесса. Например, при фенилкетонурии по мере роста ребенка возникают и нарастают симптомы психомоторного отставания, формируется умственная отсталость и вторичная микроцефалия; при болезни Тей—Сакса начиная с 6-месячного возраста развивается демиелинизация нервных волокон, постепенно приводящая к летальному исходу. Для наследственных болезней, начинающихся в любом возрасте, характерно хроническое течение. Например, дети со спинальной амиотрофией Верднига—Гоффмана постепенно теряют двигательную активность в результате гибели мотонейронов передних рогов спинного мозга; у больных с легочной формой муковисцидоза формируется хроническая пневмония из-за повышенной вязкости секретов апокриновых желез; при гомозиготной  $\beta$ -талассемии на фоне нарастающей анемизации постепенно формируются гепатоспленомегалия, аномалии костной и иммунной системы как результат неэффективного эритропоэза. Многие формы наследственных болезней были выявлены при обследовании пациентов с хроническим течением заболевания.

Генетической основой прогрессиентности и хронического течения наследственных болезней являются, как правило, два феномена:

1) непрерывность функционирования патологического гена, приводящая к нарушению нормального функционирования клеток, тканей и органов;

2) отсутствие продукта мутантного гена, обуславливающее развитие декомпенсированных состояний.

Степень хронизации и прогрессиентности для одного и того же заболевания может различаться.

### **VIII.1.3. Вовлеченность многих органов и систем в патологический процесс при наследственных заболеваниях**

Практически для всех форм наследственной патологии характерна множественность поражений. В первую очередь это обусловлено *плейотропным действием гена*, т.е. его способностью контролировать развитие различных признаков организма. Например, при синдроме Марфана поражаются костная, сердечно-сосудистая системы и органы зрения; при синдроме Лоуренса—Муна поражены костная, мочеполовая, эндокринная системы и органы зрения; при

галактоземии вовлечены печень, ЦНС, зрение. При некоторых наследственных заболеваниях механизмы первичного плейотропного действия генов известны. Это, как правило, болезни обмена веществ, в том числе болезни накопления. Так, при аутосомно-рецессивном заболевании Вильсона—Коновалова аномалия сывороточного белка церуллоплазмينا не обеспечивает эффективный транспорт меди. Это приводит к отложению ее избытка в различных органах и тканях, что вызывает множественные поражения.

#### **VIII.1.4. Семейный характер наследственных заболеваний**

Для большого числа наследственных заболеваний характерны повторные случаи аналогичной патологии у членов одной семьи. В отличие от инфекционных заболеваний распределение больных по полу и в поколениях при наследственных заболеваниях осуществляется согласно менделевским закономерностям.

Вместе с тем наличие заболевания только у одного из членов родословной (*спорадический случай*) не исключает наследственного характера этой болезни. Подобная ситуация может быть обусловлена:

- 1) наличием новой доминантной мутации (произошедшей как в аутосомной, так и X-хромосоме одного из родителей);
- 2) явлением неполной пенетрантности доминантного гена;
- 3) гетерозиготным носительством обоих родителей;
- 4) наличием рецессивной X-сцепленной патологии.

#### **VIII.1.5. Специфические симптомы наследственных болезней**

Наличие редких специфических симптомов или их сочетаний у больного дает основание думать о наследственной или врожденной природе его заболевания. Например, у ребенка с расщелиной нёба наличие симметричных «ямок» или фистул на слизистой нижней губы позволяет думать об аутосомно-доминантном синдроме Ван дер Вуда; наличие широкого 1-го пальца на кистях и стопах у ребенка с прогрессирующей умственной отсталостью наводит на мысль об аутосомно-доминантном синдроме Рубинштейна—Тейби и т. д. В некоторых случаях симптомы проявления генов, не имеющие какого-либо клинического значения, являются опорными при постановке диагноза. Например, обнаружение насечек на мочке уха у ребенка с макроглоссией и расхождением прямых мышц живота является решающим для постановки диагноза синдрома Беквита—Видемана и, следовательно, оправданного выбора адекватной терапии.

### **VIII.1.6. «Резистентность» наследственных болезней к наиболее распространенным методам терапии**

Говоря о резистентности (от лат. *resistentia* — противодействие, сопротивление) наследственных болезней к лечению, в первую очередь нужно иметь в виду относительность данной клинической характеристики.

С одной стороны, эта клиническая особенность объясняется тем, что во многих случаях исправить первичные звенья патогенеза заболеваний, даже если известен первичный продукт мутантного гена, не всегда удается. (Однако эта устойчивость не абсолютна). С другой стороны, явление «резистентности» связано с тем, что симптомы наследственных заболеваний часто принимаются за собственно заболевание. Этим объясняется безуспешность использования стандартных схем, подходов и методов терапии. Например, лечение экземы, которая является кожным проявлением протокопропорфирии, оказывается лечением симптома, в то время как для данного заболевания разработаны надежные методы профилактики и терапии, основанные на закономерностях его патогенеза. При нераспознанном синдроме Костмана интенсивная антибиотикотерапия гнойничковых поражений слизистых оболочек и кожи не спасает ребенка от прогрессирующего течения заболевания, проявляющегося в виде фурункулов, абсцессов подкожной клетчатки, тяжелых стоматитов, блефаритов и т. д.

Важно подчеркнуть, что любая отдельно взятая из вышеперечисленных клинических особенностей не является абсолютным критерием наследственного заболевания. Однако при выявлении нескольких характерных для данной наследственной патологии особенностей заключение о заболевании может быть более определенным.

### **VIII.2. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Многочисленность клинических и лабораторных проявлений любого заболевания и их разнохарактерность охватываются понятием полиморфизм. Например, у части больных с синдромом Марфана можно диагностировать со стороны сердечно-сосудистой системы пролапс митрального клапана, а у других — аневризму аорты. Со стороны органов зрения может отмечаться подвывих хрусталика, а может быть миопия слабой степени и т. д. (см. гл. X). Другим примером разнообразного проявления симптоматики при одном и том же заболевании является нейрофиброматоз I типа. Известны случаи, когда у одного больного нейрофиброматозом наблюдается развернутая клиническая картина, для которой характерны мно-

жественные нейрофибромы и опухоли (см. гл. XI), в то время как у другого больного (даже у члена той же семьи) регистрируются только пигментные пятна цвета «кофе с молоком» и веснушки в подмышечных, паховых областях и на голени.

Клинический полиморфизм наследственных болезней, определяемых одним геном, может проявиться различным временем начала заболевания или различной тяжестью клинических проявлений. Например, хорей Гентингтона, средний возраст начала которой примерно 40 лет, может начаться в детском возрасте, а в некоторых случаях дебют заболевания отмечается после 60 лет.

**Пенетрантность и экспрессивность.** Мутантный ген не всегда может проявляться фенотипически, или если его действие проявляется, то степень проявления может широко варьировать у разных индивидов. В связи с этими клиническими особенностями действия гена введены понятия о пенетрантности и экспрессивности. *Пенетрантность* — это вероятность, или частота, проявления заболевания (признака) у заведомых носителей данного гена. *Экспрессивность* же определяется как степень выраженности действия гена.

Если наличие гена в организме является единственно необходимым и достаточным условием его проявления, говорят о 100 % пенетрантности; если же при наличии гена заболевание проявляется не во всех случаях, то говорят о неполной пенетрантности. Одно и то же заболевание может по-разному протекать у разных больных, даже у членов одной родословной. В этом случае говорят о различной экспрессивности гена. Иногда проявление (выражение) гена бывает настолько незначительным, что признаки его не обнаруживаются по крайней мере имеющимися в нашем распоряжении методами. Понятия пенетрантности и экспрессивности наиболее часто приложимы к аутосомно-доминантным заболеваниям, поэтому эти явления и относят к характеристикам аутосомно-доминантных генов.

### VIII.3. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Когда клинически сходные состояния в различных семьях обусловлены различными генетическими дефектами, говорят о генетической гетерогенности наследственно обусловленных болезней. Принятые названия многих патологических состояний или даже заболеваний часто скрывают присущую им гетерогенность, придавая вид однородности. Под каждым, например, из таких названий, как «синдромы кровоточивости», «мышечные дистрофии», «умственная отсталость», «глухота», «анемия», «гликогеноз» и т. д., скрывается несколько клинически, биохимически и генетически самостоятельных заболеваний. Более того, фенотипически (кли-

тически) однородное заболевание может быть генетически гетерогенным, если единый путь обмена веществ блокирован в его различных точках, как, например, при адреногенитальном синдроме. Вместе с тем отсутствие или недостаток одного и того же конечного продукта, например гемоглобина, приводящие к малокровию, может быть следствием мутаций различных генов.

Признаками гетерогенности наследственного заболевания являются:

1. Наличие семей с различными типами наследования клинически сходных состояний. Например, пигментный ретинит (снижение ночного зрения, сужение полей зрения с последующей прогрессирующей потерей зрения до полной слепоты) может наследоваться как аутосомно-доминантный, либо как аутосомно-рецессивный, либо как X-сцепленный рецессивный признак. Показано, что ген аутосомно-доминантной формы локализован на длинном плече хромосомы 3 (3q21 — q24), а ген X-сцепленной формы — на коротком плече X-хромосомы (p11.3).

2. Рождение здоровых детей в браках больных аутосомно-рецессивным заболеванием. Например, в браке двух глухонемых родителей, страдающих аутосомно-рецессивными формами заболевания, рождаются дети с нормальным слухом.

3. Выявление различных основных биохимических дефектов. Так, при синдроме Санфилиппо (нарушения обмена глюкозаминогликанов, сопровождающиеся повышенной экскрецией гепарансульфата с мочой, тяжелыми соматическими нарушениями и умственной отсталостью) выделяют 4 типа биохимических дефектов. При типе А отсутствует фермент гепаран-N-сульфатаза; при типе В — N-ацетил- $\alpha$ -глюкозаминидаза; при типе С — глюкозамин-ацетилтрансфераза; при типе D — N-ацетил-глюкозамин-6-сульфат-сульфатаза.

## ГЛАВА IX. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Человечество с незапамятных времен использует данные эмпирических наблюдений над родословными, в которых отмечалась передача патологических признаков или болезней. Так, уже в Талмуде сказано, что если у родственников новорожденного мальчика в роду отмечались случаи кровотечения, то такой ребенок освобождался от обязательного для всех других детей обряда инициации (обрезания крайней плоти).

Применение семейного анализа патологии человека в XVIII—XIX вв. можно рассматривать как предпосылки формирования генеалогического метода. Дальнейшее его усовершенствование шло как по линии составления родословных, так и по линии поиска методов статистического анализа данных.

**Генеалогический метод** — это метод изучения родословных, с помощью которого прослеживается распределение болезни (признака) в семье или в роду с указанием типа родственных связей между членами родословной.

### IX.1. ЗАДАЧИ МЕТОДА

Генеалогический метод относится к наиболее универсальным методам генетического анализа. В медицине его часто называют клинико-генеалогическим, поскольку исследованию подвергаются разнообразные болезни или патологические признаки.

Клинико-генеалогический метод широко применяется при решении теоретических проблем и прикладных задач. Так к нему прибегают:

- 1) при установлении наследственного характера признака;
- 2) при определении типа наследования признака или заболевания;
- 3) для оценки пенетрантности гена;
- 4) при анализе сцепления генов и картировании хромосом;
- 5) при изучении интенсивности мутационного процесса;
- 6) при расшифровке механизмов взаимодействия генов.

Особое значение генеалогический метод приобретает при медико-генетическом консультировании. В некоторых случаях он является единственным методом, с помощью которого можно:

- выяснить природу заболевания;
- определить тип наследования патологии в семье;
- провести дифференциальную диагностику наследственных болезней;
- оценить прогноз заболевания;
- рассчитать риск рождения больного потомства;
- выбрать адекватные и оправданные методы дородовой диагностики, лечения и профилактики, реабилитации и адаптации.

Проведение клинико-генеалогического метода осуществляется в два этапа. Это прежде всего составление родословной и ее графическое изображение, затем генетический анализ полученных данных.

## IX.2. СОСТАВЛЕНИЕ РОДОСЛОВНОЙ

Составление родословной начинается со сбора сведений о семье, и прежде всего со сбора сведений о **пробанде** — индивиде, который является предметом интереса исследователя (врача, педагога). Чаще всего это больной или носитель изучаемого признака. Однако за медико-генетической консультацией могут обращаться и здоровые индивиды. В этом случае используется термин «консультирующийся». В графическом изображении родословной пробанд отмечается соответствующим знаком и стрелкой, которая идет снизу вверх и слева направо. Дети одной родительской пары (братья и сестры) называются **сибсами**. Если сибсы имеют только одного общего родителя, они называются **полусибсами**. Различают единоутробных (общая мать) и единокровных (общий отец) сибсов. Семей в узком смысле называют родительскую пару и их детей (ядерная семья), но иногда и более широкий круг кровных родственников. В последнем случае лучше использовать термин «род».

Обычно родословная собирается в связи с изучением одного или нескольких заболеваний (признаков). Врач или генетик всегда интересуется каким-то конкретным заболеванием или признаком.

В зависимости от цели исследования родословная может быть полной или ограниченной; она может отражать либо клинические признаки, либо генетический статус членов родословной. В любом случае нужно стремиться к наиболее полному составлению родословной по восходящему, нисходящему и боковым направлениям. Чем больше поколений вовлекается в родословную, тем больше информации она может содержать. Однако ее обширность может обусловить появление в ней ошибочных данных. Для уточнения



сведений привлекаются различного рода медицинская документация, фотографии родственников, результаты дополнительных исследований. Чем больше глубина и широта генеалогического поиска, тем ценнее и надежнее получаемая информация.

Для наглядности собранные данные изображают в виде определенных символов, некоторые из которых представлены на рис. IX.1.

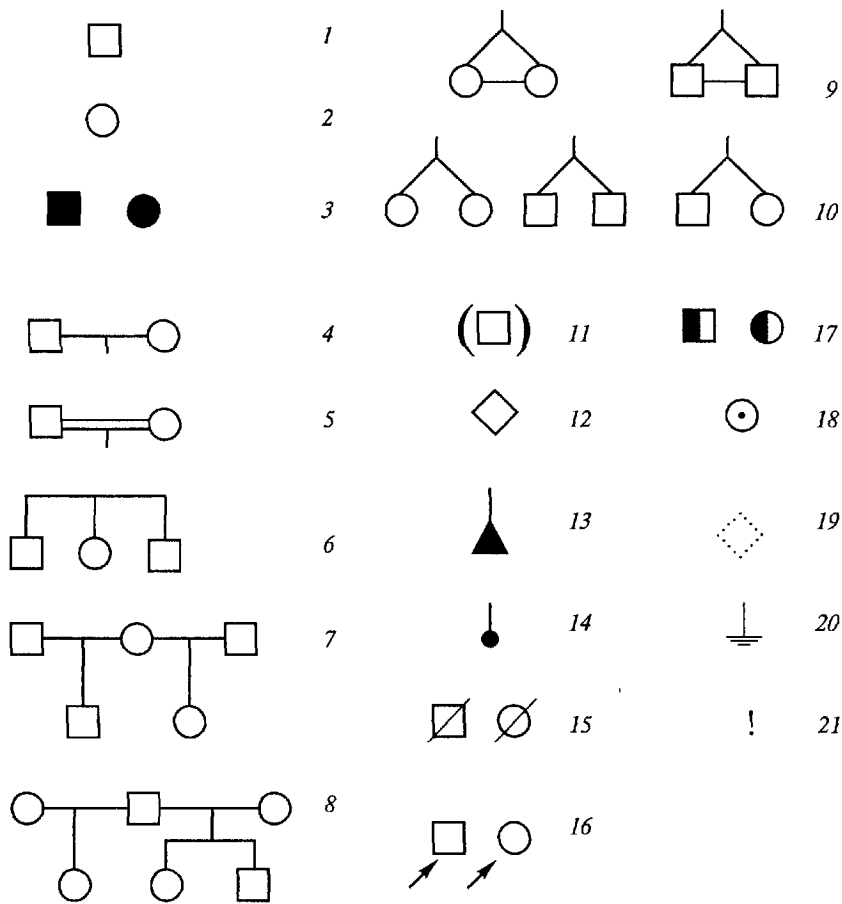


Рис. IX.1. Символы, наиболее часто используемые при составлении родословных:

1 — лицо мужского пола; 2 — лицо женского пола; 3 — больные; 4 — брак; 5 — кровнородственный брак; 6 — сибсы; 7 — единоутробные сибсы; 8 — единокровные сибсы; 9 — монозиготные близнецы; 10 — дизиготные близнецы; 11 — усыновление; 12 — пол неизвестен; 13 — выкидыши; 14 — медицинский аборт; 15 — умершие; 16 — пробанд; 17 — гетерозиготные индивиды; 18 — гетерозиготная носительница рецессивного гена в X-хромосоме; 19 — беременность; 20 — бесплодный брак; 21 — лично обследован

Под «клинической» родословной понимают отображение наследования конкретного заболевания или нескольких заболеваний. Максимальное число заболеваний (признаков) в одном символе, т.е. у одного индивида, в графическом изображении не должно превышать четырех нозологических форм или признаков. Если клиническая родословная посвящена анализу только одного конкретного заболевания, то обозначения ■, ● соответствуют изображению больного мужского пола и больной женского пола. Если в клинической родословной прослеживаются два заболевания, например гипертоническая болезнь и ожирение, то обычно используют следующие обозначения: каждый символ делят на две равные части, при этом больные первым заболеванием (гипертонической болезнью) обозначаются ■, ●, а больные с ожирением как □, ○. В данной родословной символ ■ обозначал бы индивида мужского пола, страдающего и гипертонической болезнью, и ожирением одновременно.

В некоторых случаях для отображения в родословной различных заболеваний используют различающиеся виды штриховки элементов (рис. IX.2). Графическое изображение родословной дополняется обязательными разделами: «Условные обозначения» и «Легенда родословной».

**Условные обозначения** — это перечень символов, использованных при графическом представлении родословной. Как правило, применяют стандартные значки-символы (рис. IX.1). Однако в зависимости от задач, целей и особенностей родословных составитель вправе использовать оригинальные (собственные) обозначения с обязательным их объяснением, чтобы исключить возможность неправильных толкований данных. Для пояснения принци-

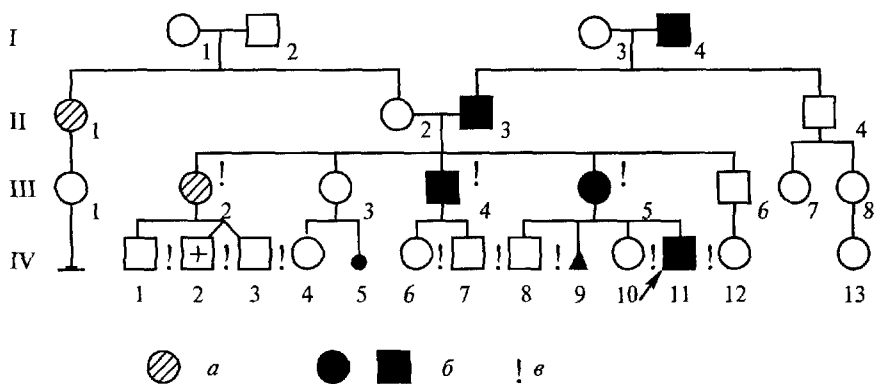


Рис. IX.2 Пример составления «клинической» родословной:

*a* — больные сахарным диабетом, *b* — больные нейрофиброматозом; *v* — лично обследованные

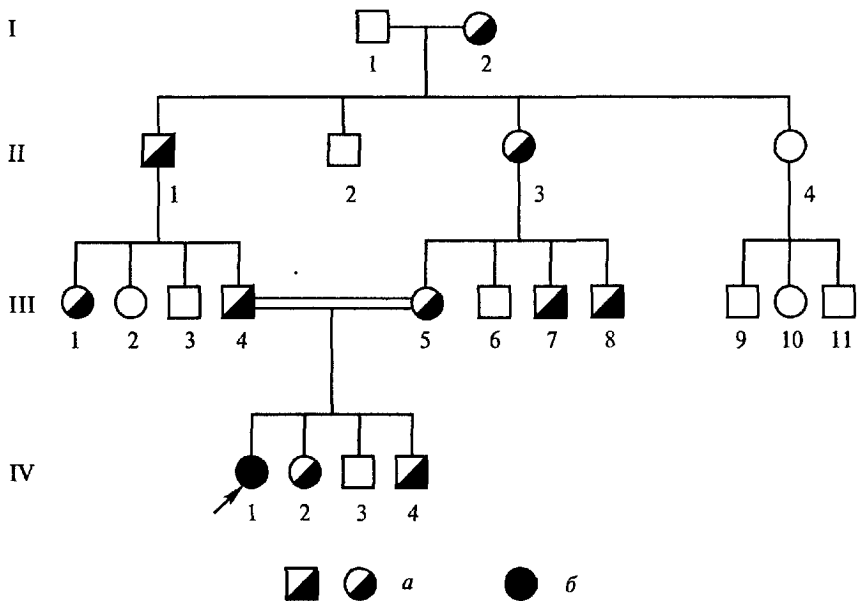


Рис. IX.3. Пример составления «генетической» родословной. Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования:  
*a* — гетерозиготы; *б* — гомозиготный индивид

пов обозначения и составления родословных приведены два примера (рис. IX.2 и IX.3).

**Легенда родословной** является обязательным элементом описания родословной. Она включает:

1) подробное описание каждого члена родословной, сведения о котором обязательны или существенны для понимания характера наследования заболевания (признака) или особенностей клинического проявления;

2) перечень источников медицинских и других сведений с содержательной информацией;

3) указание на характер патологического процесса или его локализацию (например, у некоторых членов родословной диагностирована изолированная злокачественная опухоль желудка, у других — множественные неоплазии);

4) указание на время начала заболевания и особенности течения;

5) указание на возраст и причину смерти;

6) описание методов диагностики и идентификации (например, качественный или количественный характер описываемого признака).

Таким образом, «Легенда родословной» — это информация о членах родословной с подробным изложением любых, но обязательно существенных для анализа сведений.

Поколения обозначаются римскими цифрами сверху вниз, обычно они ставятся слева от родословной. Последнее поколение предков, по которому собрана информация, обозначается как I поколение. Арабскими цифрами нумеруются все элементы одного поколения (весь ряд) слева направо, последовательно. Братья и сестры располагаются в родословной в порядке рождения. Таким образом, каждый член родословной имеет свои координаты, например в родословной, представленной на рис. IX.2, дедушка пробанда по материнской линии — II-3, болен нейрофиброматозом.

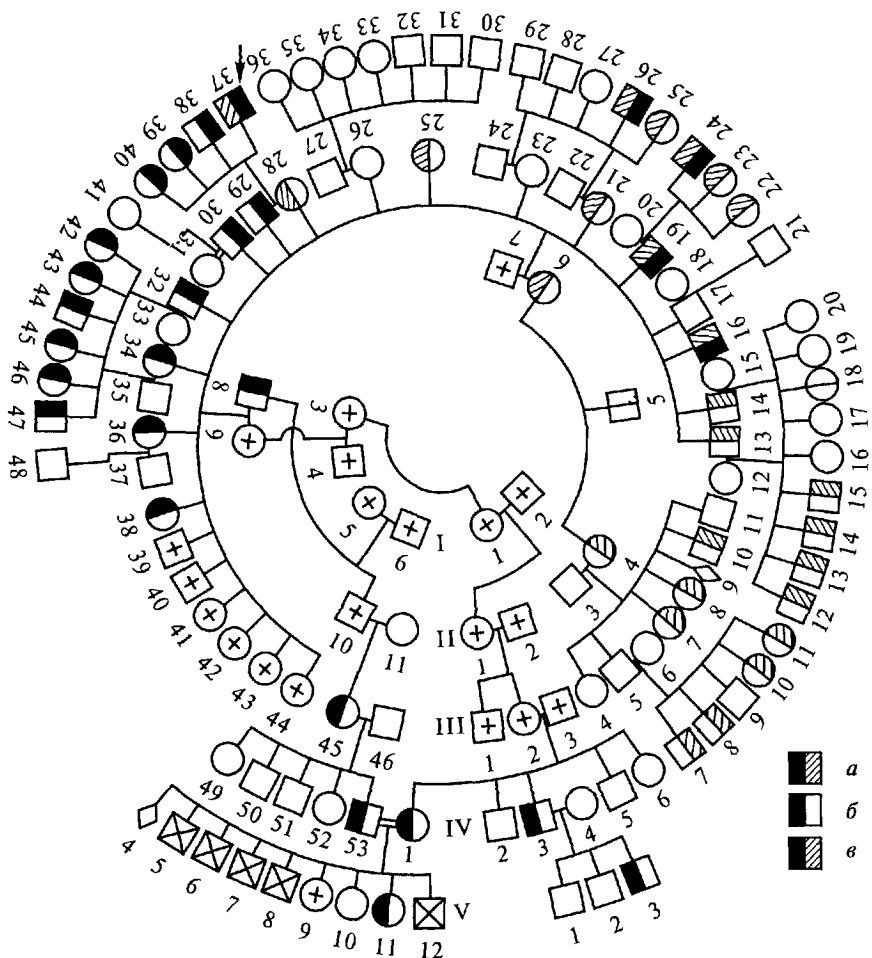


Рис. IX.4. Родословная с концентрическим расположением поколений: *a* — гетерозиготные носители anomalно-структурного гемоглобина E; *b* — гетерозиготные носители  $\beta$ -талассемии. *v* — больные гемоглобинозом E/ $\beta$ -талассемией

Все индивиды одного поколения должны располагаться строго в один ряд. «Подвешивание» символов между рядами поколений является грубой ошибкой. Если родословная обширна, то поколения можно располагать не горизонтальными рядами, а концентрическими кругами (рис. IX.4). В родословной важно отмечать лично обследованных на присутствие признака заболевания или заболевания.

Исследователь должен стремиться к получению объективного первичного материала, который кладется в основу статистического и генетического анализа.

### IX.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОДОСЛОВНОЙ

Основной целью изучения генеалогических данных является установление генетических закономерностей, связанных с анализируемым заболеванием или признаком.

Для обнаружения наследственного характера признака (болезни) и установления типа наследования используются различные методы статистической обработки полученных данных.

Закономерностям наследования, открытым Менделем, подчиняются только те наследственные заболевания, причиной которых (этиологическим фактором) является мутация одного гена. В зависимости от хромосомной локализации и характеристик гена различают:

аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования, когда ген расположен в одной из 22 пар аутосом (неполовых хромосом);

X-сцепленный доминантный и рецессивный типы наследования, когда ген расположен в X-хромосоме;

Y-сцепленное (голандрическое) наследование, когда ген расположен в Y-хромосоме;

митохондриальное (цитоплазматическое) наследование, когда мутация происходит в геноме митохондрий.

Важно понять, что в некоторых случаях расчеты соотношения числа больных и здоровых в одной конкретной семье могут дать неправильное представление о типе наследования. Это бывает обусловлено главным образом случайным характером распределения хромосом в процессе гаметогенеза. В конкретной семье соотношение больных и здоровых детей может значительно отличаться от теоретически ожидаемых соотношений, характерных для определенного типа наследования. Однако характер родословной, особенности передачи заболевания (признака) в поколениях, соответствие критериям наследования того или иного типа позволяют сделать определенный вывод о типе наследования патологии (признака) в конкретной семье.

## IX.4. КРИТЕРИИ НАСЛЕДОВАНИЯ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Каждый из основных типов наследования генных болезней имеет свои характерные особенности. Установление типа наследования заболевания часто является решающим в постановке правильного диагноза и, следовательно, в выборе эффективной терапии, проведении адекватных профилактических мероприятий и даже оправданных медико-генетических рекомендаций.

### IX.4.1. Аутосомно-доминантный тип наследования заболевания

Если заболевание обусловлено редким аутосомно-доминантным геном, то абсолютное большинство больных в популяции рождаются в браках между пораженным и здоровым супругом. В этом случае один из родителей гетерозиготен по аутосомно-доминантному гену (Aa), а другой гомозиготен по нормальному аллелю (aa). В таком браке возможны следующие варианты генотипов у потомства (рис. IX.5).

Каждый будущий ребенок вне зависимости от его пола имеет 50 %-ную вероятность получить как ген А (и, следовательно, быть пораженным), так и «нормальный» ген а и быть здоровым. Таким образом, отношение числа здоровых детей в потомстве к числу пораженных равно 1 : 1 и не зависит от пола ребенка.

На сегодняшний день описано более 2500 аутосомно-доминантных признаков человека. Наиболее часто в клинической практике встречаются следующие моногенные заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования: семейная гиперхолестеринемия, гемохроматоз, синдром Марфана, нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), синдром Элерса—Данло, миотоническая дистрофия, ахондроплазия, несовершенный остеогенез и другие. На рис. IX.6 изображена родословная, характерная для аутосомно-доминантного типа наследования. Типичным примером аутосомно-доминантного заболевания является синдром Марфана —

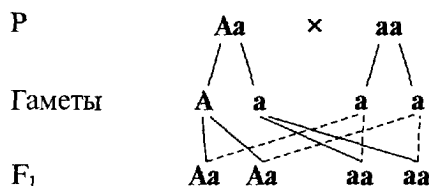


Рис. IX.5. Возможные генотипы потомков в браке больного со здоровым Синдивидом при аутосомно-доминантном типе наследования

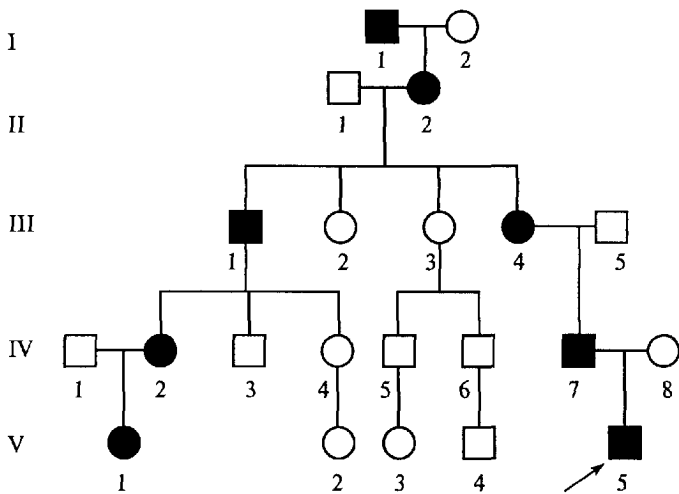


Рис. IX.6. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания (синдром Марфана)

генерализованное поражение соединительной ткани. Больные с синдромом Марфана высокого роста, у них длинные конечности и пальцы, характерные изменения скелета в виде сколиоза, кифоза, искривления конечностей. Часто поражается сердце, характерным признаком является подвывих хрусталика глаза. Интеллект таких больных обычно сохранен.

При некоторых аутосомно-доминантных заболеваниях наблюдаются случаи пропуска, или «проскакивания», поколения, т.е. индивид имеет пораженного родителя и больного потомка, а сам остается здоровым (рис. IX.7).

Доминантно наследуемые заболевания характеризуются широким клиническим полиморфизмом даже среди родственников одной семьи. Например, при синдроме Марфана у одного больного могут наблюдаться незначительные нарушения опорно-двигательного аппарата, слабая степень миопии, в то время как у другого — выраженные деформации грудной клетки, поражение суставов, отслойка сетчатки и аневризма аорты.

Больные с аутосомно-доминантными формами патологии часто социально адаптированы, могут иметь детей, но в будущем для каждого их ребенка существует 50 %-ный риск иметь аналогичное заболевание.

Однако существуют и такие аутосомно-доминантные заболевания, при которых репродуктивная функция либо снижена, либо нарушается полностью. Значительная часть пациентов с подобными заболеваниями являются новыми мутантами, т.е. они получили патологический ген от одного из фенотипически нормальных ро-

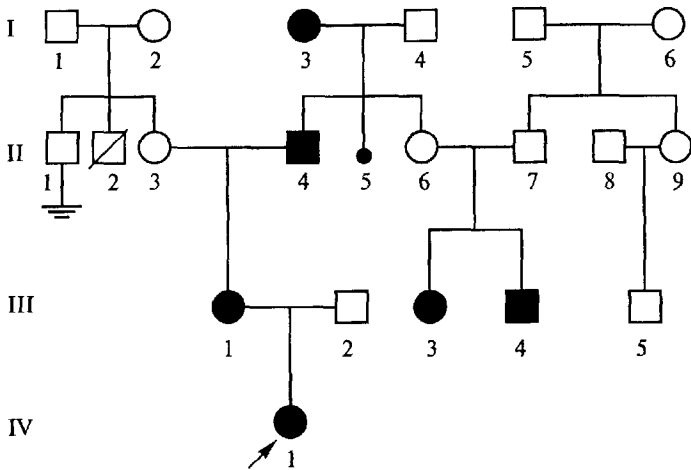


Рис. IX.7. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью (синдром Ваарденбурга)

Таблица IX.1

**Частота некоторых аутосомно-доминантных заболеваний и удельный вес новых случаев**

Заболевание	Частота в популяции	Процент случаев в результате мутации de novo
Ахондроплазия	1/100 000	80
Гентингтона болезнь	1/14 000	4
Марфана синдром	1/10 000	30
Миотоническая дистрофия	1/10 000	25
Нейрофиброматоз 1-го типа	1/4000	40
Несовершенный остеогенез	1/5000	?
Осцифицирующий миозит	1/1 500 000	99
Элерса — Данло синдром (все формы)	1/5000	?



дителей, в половых клетках которого произошла мутация. Новая мутация — довольно распространенное явление для аутосомно-доминантных, тяжело протекающих заболеваний (табл. IX.1). Примером может служить ахондроплазия — тяжелое поражение скелета с выраженным укорочением конечностей и увеличенным размером головы (псевдогидроцефалия). При этом у 80 % больных заболевание регистрируется как спорадический случай, являющийся следствием мутации, возникшей в зародышевых клетках одного из родителей. Очень важно идентифицировать подобные случаи (новой мутации), так как риск рождения следующего больного ребенка в данной семье не превышает популяционный.

В целом основными признаками, позволяющими заподозрить аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, являются следующие:

- 1) заболевание проявляется в каждом поколении без пропусков. Исключения составляют случаи новой мутации или неполной пенетрантности (проявляемости) гена;
- 2) каждый ребенок родителя, больного аутосомно-доминантным заболеванием, имеет 50 %-ный риск унаследовать это заболевание;
- 3) лица мужского и женского пола поражаются одинаково часто и в одинаковой мере;
- 4) наблюдается «вертикальный» характер передачи заболевания в родословной, т. е. больной ребенок имеет больного родителя;
- 5) непораженные члены семьи свободны от мутантного гена, и в этой связи риск рождения больного ребенка сопоставим с частотой мутации.

#### **IX.4.2. Аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания**

Аутосомно-рецессивные заболевания проявляются только у гомозигот, которые получили по одному рецессивному гену от каждого из родителей. Заболевание может повторяться у сибсов пробанда, но иногда встречается и в боковых ветвях родословной. Характерным для аутосомно-рецессивных заболеваний является брак типа  $Aa \times Aa$  (оба родителя здоровы, но являются носителями мутантного гена) (рис. IX.8).

Вероятность рождения больного ребенка ( $aa$ ) в браке двух гетерозиготных носителей мутантного гена составляет 25 %. Дети с рецессивными заболеваниями имеют, как правило, фенотипически здоровых родителей, и только после рождения больного ребенка ретроспективно можно установить генотип родителей и определить прогноз для будущих детей. Пример родословной с аутосомно-рецессивным типом наследования патологии приведен на рис. IX.9.

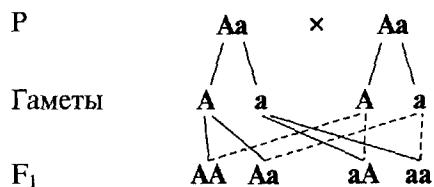


Рис. IX.8. Возможные генотипы потомков в браке двух гетерозиготных носителей мутантного гена

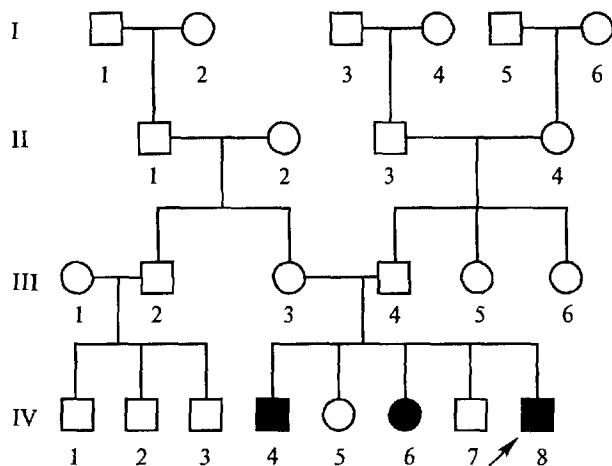


Рис. IX.9. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания (муковисцидоз)

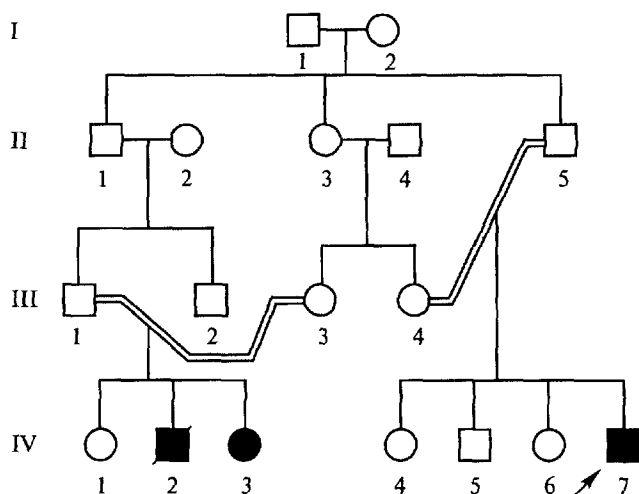


Рис. IX.10. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования и кровнородственными браками (фенилкетонурия)

В популяции встреча двух носителей редкого аутосомно-рецессивного гена — нечастое событие, однако вероятность его значительно возрастает в случае родства супругов. Именно поэтому рецессивные заболевания часто проявляются в кровнородственных браках (рис. IX.10). По аутосомно-рецессивному типу наследуется абсолютное большинство наследственных заболеваний обмена веществ (ферментопатий). Наиболее частыми и значимыми в клиническом отношении являются такие болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования, как муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы), фенилкетонурия, аденогенитальный синдром, многие формы нарушения слуха или зрения, болезни накопления.

На сегодняшний день известно более 1600 аутосомно-рецессивных заболеваний. Основные методы их предупреждения — медико-генетическое консультирование семей и дородовая диагностика (в случае заболеваний, для которых разработаны методы внутриутробной диагностики). Аутосомно-рецессивные болезни формируют значительную часть сегрегационного генетического груза за счет высокой частоты патологического аллеля в популяции (табл. IX.2).

Таблица IX.2

**Частота некоторых аутосомно-рецессивных заболеваний среди новорожденных и распространенность гетерозиготного носительства**

Заболевание	Частота среди новорожденных	Частоты гетерозигот
Муковисцидоз	$1/1600 - 1/3000$	$1/20 - 1/28$
Аденогенитальный синдром	$1/5000$	$1/33$
Фенилкетонурия	$1/10\ 000$	$1/50$
Галактоземия	$1/28\ 000$	$1/77$
Альбинизм глазоконный тиразиназонегативный	$1/40\ 000$	$1/100$
Алкаптонурия	$1/100\ 000$	$1/160$
Гомоцистинурия	$1/150\ 000$	$1/195$

Для возникновения редких аутосомно-рецессивных заболеваний характерны следующие условия:

- 1) родители больного ребенка, как правило, здоровы;
- 2) мальчики и девочки заболевают одинаково часто;
- 3) повторный риск рождения ребенка с аутосомно-рецессивным заболеванием составляет 25 %;
- 4) отмечается «горизонтальное» распределение больных в родословной, т. е. пациенты чаще встречаются в рамках одного sibства;
- 5) наблюдается увеличение частоты больных детей в группах родителей, связанных родством, причем чем реже аутосомно-рецессивное заболевание встречается в популяции, тем чаще больные происходят из кровнородственных браков.

### IX.4.3. X-сцепленное наследование

Гены, локализованные в половых хромосомах, обозначают как сцепленные с полом. Они по-разному распределяются у мужчин и женщин. Сцепленные с полом гены могут располагаться как на X, так и на Y-хромосоме. Однако в клинической генетике практическое значение имеют X-сцепленные заболевания, т. е. такие, когда патологический ген расположен на X-хромосоме.

Распределение X-сцепленного признака зависит от распределения X-хромосомы, несущей аномальный ген. Учитывая, что у женщин имеется две X-хромосомы, а у мужчин одна, возможны следующие варианты генотипов: у мужчины —  $X_A Y$ ,  $X_a Y$ , у женщины —  $X_A X_A$ ,  $X_A X_a$ ,  $X_a X_a$ .

#### Рецессивный X-сцепленный тип наследования заболевания

X-сцепленное рецессивное заболевание (или признак) всегда проявляется у мужчин, имеющих соответствующий ген, а у женщин — только в случаях гомозиготного состояния (что наблюдается крайне редко). Примером X-сцепленного рецессивного заболевания является гемофилия А, характеризующаяся нарушением свертываемости крови вследствие дефицита VIII фактора — антигемофильного глобулина А. Родословная больного с гемофилией представлена на рис. IX.11. Клинически заболевание проявляется частыми длительными кровотечениями даже при небольшом ранении, кровоизлияниями в органы и ткани. Частота заболевания составляет 1 на 10 000 новорожденных мальчиков. Используя приведенные выше обозначения, можно определить все возможные генотипы в потомстве больного мужчины и здоровой женщины (рис. IX.12).

Согласно схеме все дети будут фенотипически здоровы, но генотипически все дочери являются носителями гена гемофилии. Если

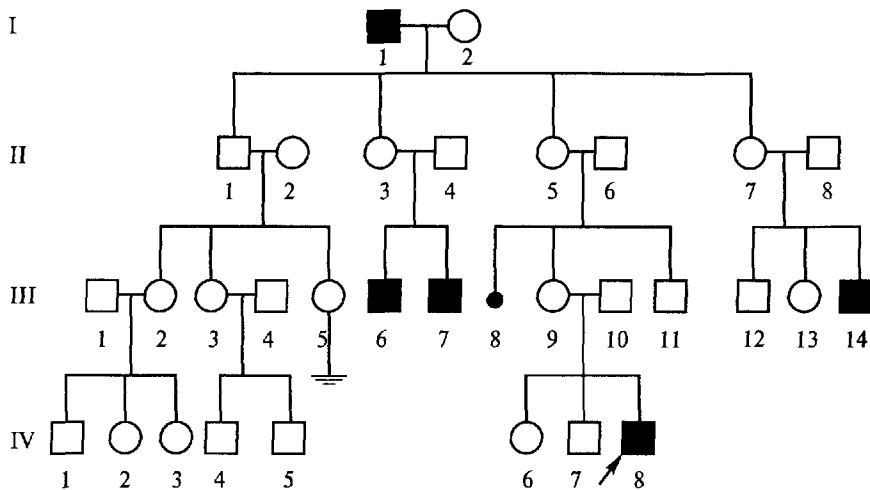


Рис. IX.11. Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования заболевания (гемофилия А)

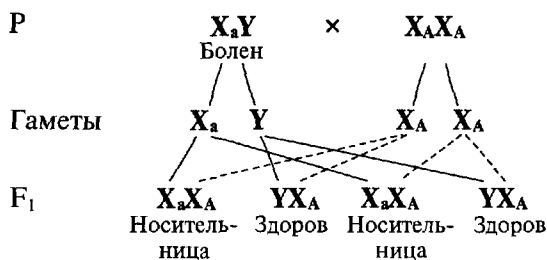


Рис. IX.12. Возможные генотипы потомков в браке больного мужчины рецессивным X-сцепленным заболеванием и здоровой женщины

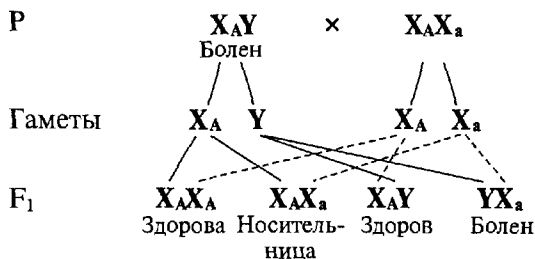


Рис. IX.13. Возможные генотипы потомков в браке между здоровыми мужчиной и женщиной — носительницей гена гемофилии

женщина — носитель гена гемофилии, выйдет замуж за здорового мужчину, возможны следующие варианты генотипов потомства (рис. IX.13).

Дочери в 50 % случаев будут носителями патологического гена, а для сыновей существует 50 %-ный риск быть больным гемофилией

Таким образом, основными признаками X-сцепленного рецессивного наследования являются следующие:

- 1) заболевание встречается в основном у лиц мужского пола;
- 2) признак (заболевание) передается от больного отца через его фенотипически здоровых дочерей половине его внуков;
- 3) заболевание никогда не передается от отца к сыну;
- 4) у носителей иногда выявляются субклинические признаки патологии.

### Доминантный X-сцепленный тип наследования заболевания

В отличие от заболеваний с X-сцепленным рецессивным типом наследования заболевания с X-сцепленным доминантным типом наследования встречаются в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Главная характеристика X-сцепленного доминантного наследования заключается в том, что больные мужчины передают аномальный ген (или заболевание) всем своим дочерям и не передают его сыновьям. Больная женщина передает X-сцепленный доминантный ген половине своих детей независимо от пола (рис. IX.14).

Особенности распределения больных в родословной зависят от пола пораженного родителя (рис. IX.15).

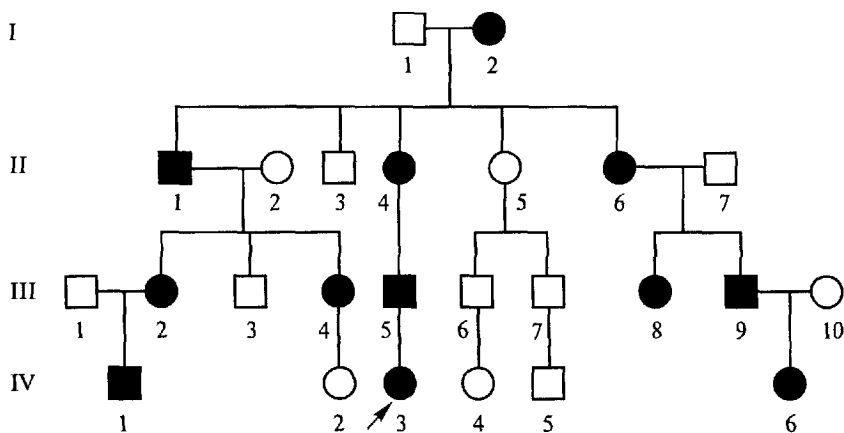


Рис. IX.14. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования заболевания (витамин-Д-резистентный рахит)

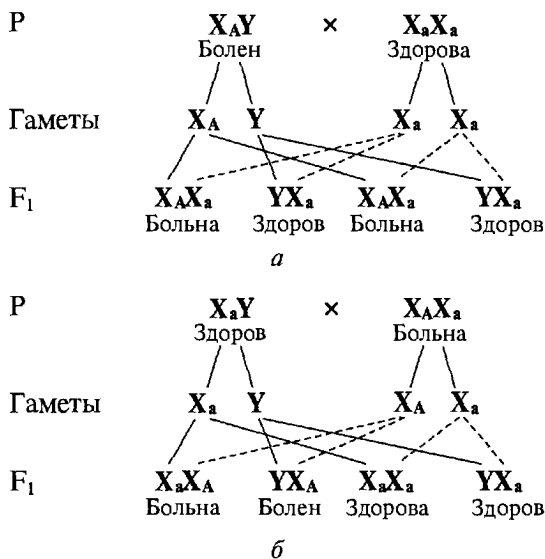


Рис. IX.15. Возможные генотипы и фенотипы потомков при X-сцепленном доминантном типе наследования заболевания:

*а* — болен отец (индивид II-1 родословной, приведенной на рис. IX.14); *б* — больна мать (индивид I-2, рис IX 14)

Основными признаками X-сцепленного доминантного типа наследования являются следующие:

- 1) болезнь встречается у мужчин и женщин, но у женщин в два раза чаще;
- 2) больной мужчина передает мутантный аллель только своим дочерям, а не сыновьям, поскольку последние получают от отца Y-хромосому;
- 3) больные женщины передают мутантный аллель половине своих детей независимо от пола;
- 4) женщины в случае болезни страдают менее тяжело (они гетерозиготы), чем мужчины (являющиеся гемизиготами).

В норме гемизиготными являются гены, локализованные в половых хромосомах у гетерогаметного пола, т.е. пола, который образует различные типы половых клеток. Гемизиготность возникает также в результате анеуплоидии или делеции, когда в генотипе сохраняется только один из пары аллельных генов, который может проявиться как рецессивная мутация.

К заболеваниям, характеризующимся X-сцепленным доминантным наследованием, относятся витамин-D-резистентный рахит (рахит, не поддающийся лечению обычными дозами витамина D), рото-лице-пальцевый синдром (множественные гиперплазированные уздечки языка, расщелины губы и нёба, гипоплазия крыльев носа, асимметричное укорочение пальцев) и другие болезни.

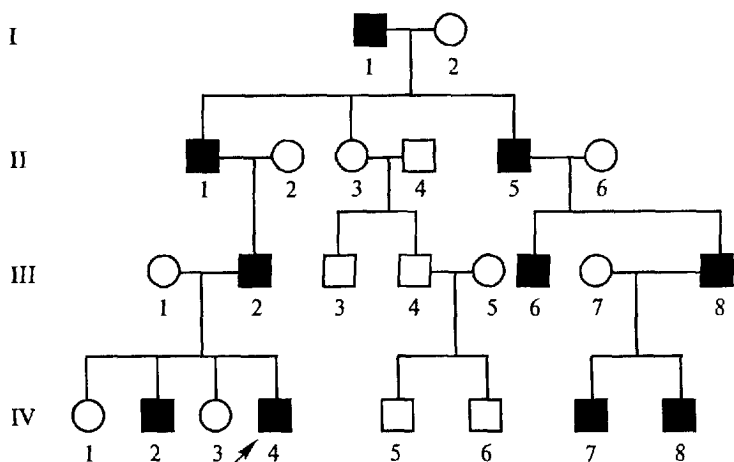


Рис. IX.16. Родословная с Y-сцепленным (голландрическим) типом наследования признака (оволосение средней фаланги пальцев)

#### IX.4.4. Y-сцепленное, или голландрическое, наследование

Длительное время полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохроматизированные, т.е. генетически неактивные, участки. Вместе с тем исследования по клинической цитогенетике показали, что, если в кариотипе содержится хотя бы одна Y-хромосома, организм развивается по мужскому типу даже в случаях XXXXY-кариотипа. Это свидетельствует о наличии в Y-хромосоме генетических факторов, определяющих мужской пол.

В настоящее время в Y-хромосоме выявлена локализация около 20 генов, в том числе генов, детерминирующих развитие семенников, отвечающих за сперматогенез, контролирующих интенсивность роста, определяющих оволосение ушной раковины, средних фаланг кистей, и некоторые другие признаки. Признак, ген которого локализован в Y-хромосоме, передается от отца всем мальчикам, и только мальчикам. Патологические мутации, обуславливающие нарушения формирования семенников или сперматогенеза, не наследуются в связи со стерильностью их носителей. Пример родословной с Y-сцепленным типом наследования представлен на рис. IX.16.

#### IX.4.5. Митохондриальная, или цитоплазматическая, наследственность

Митохондриальный геном представлен в виде кольцевой дву-нитевой молекулы ДНК, содержащей около 17 тыс. пар оснований.



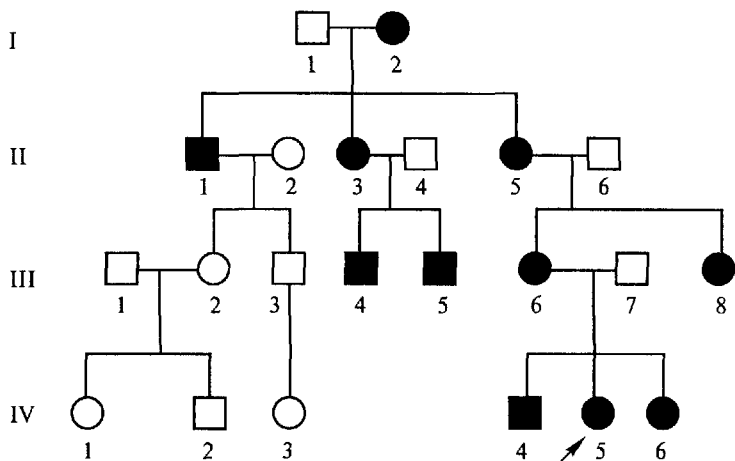


Рис. IX.17. Родословная с митохондриальным типом наследования патологии (атрофия зрительного нерва Лебера)

На сегодняшний день известен целый ряд мутаций митохондриальной ДНК, вызывающих различные заболевания.

Поскольку митохондрии наследуются ребенком от матери с цитоплазмой овоцитов, все дети больной женщины унаследуют заболевание независимо от пола ребенка. Пораженные девочки, выходя замуж, будут рожать только больных детей, в то время как у больных мужского пола все дети будут свободны от данного заболевания (рис. IX.17). По митохондриальному типу наследуются атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миоэнцефалопатия, синдром Лея, болезнь Кернса—Сейра и некоторые другие заболевания. В настоящее время описано более 10 различных заболеваний, при которых обнаружены мутации митохондриальной ДНК. Поскольку изменения митохондриального генома приводят к нарушениям пируватдегидрогеназного комплекса, дефектам ферментов дыхательной цепи, бета-окисления и цикла Кребса, в клинической картине митохондриальных заболеваний ведущими являются тяжелые поражения ЦНС, органов зрения, сердца и мышц.

## ГЛАВА X. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

### Х.1. ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Генные болезни — это многочисленная и разнообразная по клинической картине группа заболеваний, в основе которых лежит мутация одного гена. В настоящее время известно около 4000 моногенных наследственных заболеваний. Характер наследования генных заболеваний определяется законами Г. Менделя (см. гл. V).

В настоящей главе мы приводим краткое описание некоторых заболеваний с различными типами наследования.

#### Х.1.1. Аутосомно-доминантные заболевания

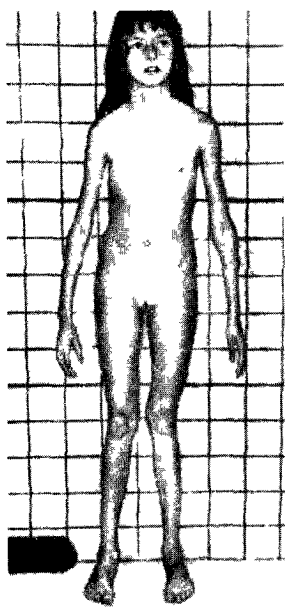
Примером аутосомно-доминантного заболевания может служить **синдром Марфана**, для которого характерны высокая пенетрантность и различная экспрессивность. Частота его составляет 1 : 10 000. Синдром Марфана, впервые описанный в 1886 г., представляет собой генерализованное поражение соединительной ткани. В настоящее время известно, что в основе болезни лежит мутация в гене фибриллина — белка, входящего в состав соединительной ткани и обеспечивающего ее упругость. Ген локализован на 15-й хромосоме в участках 15q21.1. В клинической картине выделяется поражение трех систем организма: опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и органов зрения. Все больные имеют характерный внешний вид: высокий рост, астеническое телосложение. Нарушения опорно-двигательной системы включают непропорционально длинные пальцы (арахнодактилия, или «паучьи» пальцы), долихоцефальный череп, деформацию грудной клетки (воронкообразная или килевидная), искривление позвоночника (сколиоз, кифоз), гиперподвижность суставов, плоскостопие (рис. X.1). Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее характерны пролапс митрального клапана, расширение аорты в восходящем или брюшном отделе с развитием аневризмы. Патология органов зрения в виде миопии высокой степени связана с подвывихом (или смещением) хрусталика, гетерохромия (разный цвет) радужки. Нередко отмечаются паховые, бедренные, диафрагмальные грыжи. В редких

случаях описаны опущение почек, эмфизема легких, тугоухость и глухота. Психическое и умственное развитие больных соответствует норме. Прогноз для жизни и продолжительность жизни определяются степенью поражения сердечно-сосудистой системы.

**Синдром Холт—Орама (синдром рука—сердце)** представляет собой моногенный синдром множественных врожденных пороков развития.

Клиническая картина характеризуется аномалиями верхних конечностей и врожденными пороками сердца. Пороки развития руки варьируют от недоразвития или отсутствия 1-го пальца кисти и трехфалангового 1-го пальца кисти до недоразвития или полного отсутствия лучевой кости с формированием лучевой косорукости. Чаще поражается левая рука. Наблюдаются и другие скелетные изменения: гипоплазия лопаток и ключиц, сколиоз, воронкообразная деформация грудины, искривление мизинца, сросшиеся пальцы (синдактилия), гипоплазия других пальцев кисти.

В 85% случаев у больных обнаруживаются различные формы врожденных пороков сердца: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый аортальный проток, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана и др.



*a*



*б*

Рис X.1. Синдром Марфана.

*a* — высокий рост, длинные тонкие конечности, деформация грудной клетки и искривление позвоночника, *б* — арахнодактилия (паучьи пальцы)

В связи с варьирующей экспрессивностью синдрома и с целью выявления минимальных проявлений патологического гена родственники больных должны быть тщательно осмотрены и обследованы (рентгенография кисти и эхокардиография). Диагноз ставится на основании клинико-генеалогических данных и параклинического обследования. Прогноз жизни зависит от тяжести поражения сердца.

### Х.1.2. Аутосомно-рецессивные заболевания

Среди аутосомно-рецессивных заболеваний наиболее распространенным является **муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы)**.

Частота его среди новорожденных в европейской популяции составляет 1:2500. Заболевание обусловлено генерализованным поражением экзокринных желез. Ген муковисцидоза расположен на 7-й хромосоме. Этот ген контролирует синтез белка, называемого трансмембранным регулятором проводимости.

Патогенез болезни обусловлен тем, что при отсутствии синтеза трансмембранного регулятора (первичного продукта гена) нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Это приводит к избыточному выведению хлоридов, следствием чего является гиперсекреция густой слизи в клетках поджелудочной железы, бронхов, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, слизь не выводится, образуются кисты. Ферменты поджелудочной железы не поступают в просвет кишечника. Гиперпродукция слизи в бронхиальном дереве ведет к закупорке мелких бронхов и последующему присоединению инфекции. Подобные процессы развиваются в придаточных пазухах носа и в канальцах семенников. В потовой жидкости повышена концентрация ионов натрия и хлора, что и является основным диагностическим лабораторным тестом

Различают следующие клинические формы муковисцидоза: смешанная (легочно-кишечная — отмечается у 65—75 % больных); преимущественно легочная (у 15—20 %); преимущественно кишечная (у 5—10 %), мекониальный илеус (не более чем у 1 %); стертые и abortивные формы (незначительная доля).

На практике наиболее часто приходится сталкиваться со смешанными формами. Первые симптомы заболевания появляются на первом году жизни, как правило, на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции и характеризуются приступообразным навязчивым кашлем, явлениями обструкции и воспаления в легких. Рецидивирующий хронический инфекционно-воспалительный процесс осложняется гнойно-обструктивным бронхитом, пневмониями, возникающими несколько раз в год. К вто-

ричным изменениям относятся бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, легочное сердце. Параллельно у детей отмечается симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта. Нарушения пищеварения проявляются недостаточной прибавкой массы тела, вздутием живота, обильным зловонным стулом с примесью жира. Аппетит у детей сохраняется. В дальнейшем в патологический процесс вовлекается печень (жировая инфильтрация, холестатический гепатит, цирроз).

Мекониальный илеус — это врожденная форма заболевания, проявляющаяся в первые сутки после рождения отсутствием отхождения мекония и клиникой полной кишечной непроходимости.

Интеллектуальное развитие у детей не страдает. Прогноз жизни при всех формах заболевания неблагоприятный. В настоящее время пациенты со смешанными формами редко живут более 20 лет.

Для заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования нередко характерно тяжелое течение с поражением различных систем органов и развитием комбинированных дефектов. Так, сочетанное нарушение умственного развития и зрения наблюдается при **синдроме Барде—Бидля**. Для синдрома характерны пять признаков: ожирение, гипогенитализм, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки и полидактилия (рис X 2). Наиболее часто встречающимся (до 90 % случаев) является прогрессирующая пигментная дегенерация сетчатки глаза, приводящая к потере зрения. К 20 годам 75 % больных становятся слепыми. Из других нарушений зрения описаны катаракта, атрофия зрительных нервов, нистагм.

У 80 % больных уже на первом году жизни развивается ожирение, которое с возрастом прогрессирует. Почти у всех больных с синдромом Барде—Бидля отмечается умственная отсталость, а в 75 % случаев шестипалость (полидактилия) со стороны 5-го пальца. Нередко у больных наблюдается гипогонадизм,

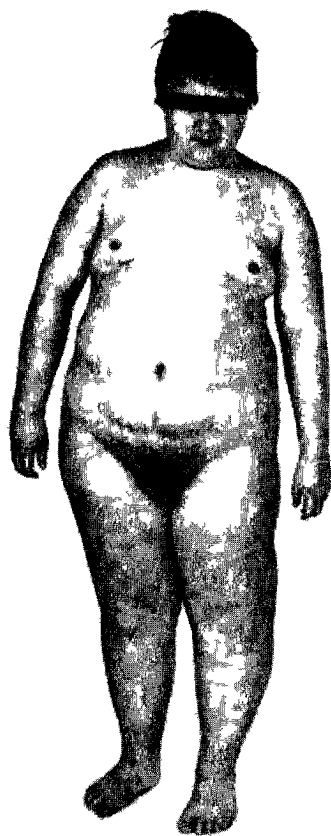


Рис X 2 Синдром Барде—Бидля

Ожирение, гипоплазия наружных половых органов, крипторхизм

проявляющийся у мальчиков недоразвитием наружных половых органов, крипторхизмом или гипоспадией, а у больных девочек — недоразвитием яичников, пороками развития матки и влагалища. Характерным для синдрома является разнообразная патология почек.

### Х.1.3. X-сцепленные рецессивные заболевания

Одной из самых частых и тяжелых форм наследственных заболеваний с X-сцепленным наследованием является **псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна**, относящаяся к группе нервно-мышечных заболеваний. Впервые она была описана в 1868 г. Частота ее составляет 1 : 3000 — 5000 мальчиков.

Заболевание обусловлено нарушением синтеза белка дистрофина, ген которого локализован в коротком плече X-хромосомы.

Основная симптоматика заболевания — прогрессирующее нарастание дистрофических изменений мышц с постепенным обездвиживанием больного. У детей до трехлетнего возраста диагностировать заболевание достаточно сложно. Известно, что эти дети несколько отстают в моторном развитии на первом году жизни, позже, чем в норме, начинают сидеть, ходить. Классическая картина заболевания проявляется у детей 3—5 лет. Одним из первых признаков является уплотнение икроножных мышц и постепенное увеличение их объема за счет разрастания соединительной и жировой ткани (псевдогипертрофия). Уже в ранней стадии болезни у детей возникают затруднения при вставании с пола, с корточек. Постепенно процесс распространяется на плечевой пояс, мышцы спины, а затем и на проксимальные отделы рук. В конечной стадии слабость мышц может распространяться на мышцы лица, шеи, глотки.

В развитой стадии болезни имеются такие характерные симптомы, как «утиная» походка, мышечные контрактуры. Псевдогипертрофии могут развиваться также и в ягодичных и дельтовидных мышцах, мышцах языка и живота. Очень часто страдает сердечная мышца. Выявляются нарушения сердечного ритма, расширение границ сердца, изменения ЭКГ. Острая сердечная недостаточность — наиболее частая причина смерти. Примерно у 50 % детей отмечается снижение интеллекта — от пограничных состояний до выраженной дебильности. Погибают больные, как правило, на третьем десятилетии жизни, а к 14—15 годам они обычно обездвижены.

Другим примером заболевания, гены которого локализованы на X-хромосоме, является **ангидротическая эктодермальная дисплазия**. Все симптомы этого заболевания представляют собой результат генетически обусловленного поражения наружного зародышевого листка — эктодермы и соответственно всех его производных. В связи с этим для синдрома характерна выраженная ги-

поплазия (врожденное недоразвитие) потовых желез, вследствие чего у больных резко нарушено потоотделение. Снижение потоотделения сопровождается развитием гипертермии (повышенной температуры тела), что может являться причиной гибели больного или нарушения умственного развития. В меньшей степени поражены и другие железы внешней секреции (сальные, слезные, пищеварительные и др.). Характерными являются аномалии зубов (отсутствие зубов или их деформация), а также волос (тонкие, редкие волосы). Строение лица отличается особенностями: большой лоб с выступающими надбровными дугами, запавшая переносица, гипоплазия крыльев носа, полные губы, запавшие щеки, деформированные ушные раковины. Кожа сухая, тонкая.

## Х.2. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

### Х.2.1. Количественные нарушения аутосом

**Синдром Дауна (болезнь Дауна)** впервые был описан в 1866 г. английским педиатром Л. Дауном, но только в 1959 г. французским генетиком и врачом Дж. Леженом было доказано, что это заболевание хромосомной природы, результат трисомии по хромосоме 21.

Частота этого синдрома составляет 1:700—800 новорожденных.

В подавляющем большинстве случаев (до 94 %) у больных обнаруживается простая трисомия 21 (рис. Х.3) (кариотип—47, XX (XY) +21). Около 4 % случаев обусловлены транслокационной формой, и в 2 % случаев выявляется мозаицизм.

Дети с синдромом Дауна рождаются с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией, средняя масса тела при рождении составляет 3167 г (в норме 3409 г). Течение беременности часто сопровождается токсикозом, угрозой выкидыша. Продолжительность беременности обычно не отличается от нормы.

Диагноз этого заболевания обычно не сложен и основывается на характерных сочетаниях морфологических, функциональных особенностей и результатов цитогенетического исследования.

Минимальными диагностическими признаками являются:

- 1) умственная отсталость,
- 2) мышечная гипотония,
- 3) плоское лицо,
- 4) монголоидный разрез глазных щелей,
- 5) трисомия по 21-й хромосоме.

(Более подробно о синдроме Дауна см. гл. XI).

Клинические проявления трисомной и транслокационной форм болезни Дауна совершенно идентичны. В отношении мозаичной формы существует общее мнение, что у этих пациентов наблюда-



Рис. X.3. Кариотип при синдроме Дауна

ется большой клинический полиморфизм, варьирующий от почти нормального фенотипа до полной клинической картины синдрома. Эти отличия частично объясняются процентом трисомных клеток, однако прямой зависимости между процентом клеток с добавочной хромосомой 21 и степенью умственного развития нет.

Хорошо известно, что дети с этим синдромом (трисомная форма) чаще рождаются у женщин старше 35 лет. Причины такой зависимости на сегодня до конца не ясны.

Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери показана на графике (рис. X.4).

Транслокационные формы, наоборот, чаще встречаются у молодых родителей. Мозаичные формы встречаются с одинаковой частотой во всех возрастных группах.

Генетическая природа **синдрома Патау**, трисомия 13, была расшифрована в 1960 г. американским генетиком К. Патау, чьим именем в дальнейшем он и был назван.

Частота данного заболевания составляет 1 на 6000 рождений, занимая второе место по частоте встречаемости (после синдрома Дауна) среди полных аутосомных трисомий. Мальчики и девочки страдают этим заболеванием с одинаковой частотой.

Простая полная трисомия 13 ( $47, XX(XY) + 13$ ) как следствие нерасхождения этой пары хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается в 80—85 % случаев



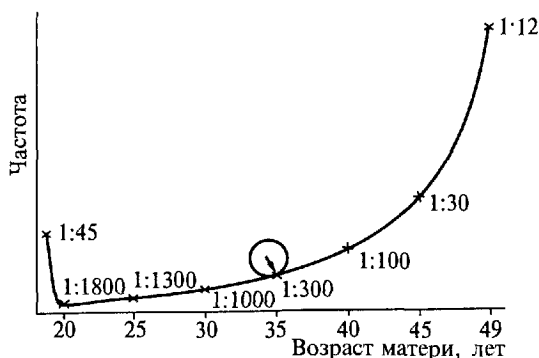


Рис. X.4. Зависимость от возраста матери частоты рождения детей с полной трисомией 21

заболевания (рис. X.5). Остальные случаи обусловлены транслокациями. Случаи мозаицизма и другие хромосомные варианты (изохромосома, инверсия) очень редки.

Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией. Их средняя масса при рождении составляет 2500 г,



Рис. X.5. Кариотип при синдроме Патау. Простая полная трисомия 13 (47, XX, +13)

что почти на 900 г меньше средней массы детей при рождении. Продолжительность беременности практически не изменена, осложнением ее почти в половине случаев является многоводие.

Фенотипические признаки синдрома настолько характерны, что позволяют практически сразу заподозрить это заболевание. Особенно обращают на себя внимание аномалии черепа и лица — микроцефалия, в ряде случаев отмечается выраженная тригоноцефалия, скошенный лоб, узкие глазные щели, гипотелоризм, запавшее переносье, низкорасположенные и деформированные ушные раковины. На коже головы имеются дефекты скальпа овальной или округлой формы, до 1 см в диаметре, дно таких дефектов представлено апоневротическим шлемом.

Наиболее характерными внешними пороками развития являются расщелина губы и нёба и полидактилия (рис. X.6).

Врожденные пороки сердца отмечаются у 80 % детей. Пороки пищеварительного тракта отмечаются у половины больных. Наиболее часто встречаются незавершенный поворот кишечника, Меккелев дивертикул, нарушение лобуляции печени, гетеротопия в поджелудочную железу ткани селезенки. Пороки развития почек наблюдаются в 60 % случаев, наиболее характерным является поликистоз. Половые органы поражаются более чем в 50 % случаев — у девочек удвоение матки и влагалища, у мальчиков — гипоплазия полового члена и крипторхизм. Пороки развития органов зрения —



Рис. X.6. Синдром Патау (синдром трисомии хромосомы 13):

*а* — микроцефалия, короткая шея, узкие глазные щели, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина губы и нёба, полидактилия; *б* — свособразное положение большого пальца и мизинца

анопthalmия, микрофтальмия, дисплазии сетчатки, колобома радужки, помутнение хрусталика — встречаются более чем у 70 % больных. Центральная нервная система поражается в 100 % случаев. Наиболее постоянны пороки переднего мозга.

Продолжительность жизни у детей с синдромом Патау резко снижена. На первом году жизни умирают 95 % больных, причем 60—65% в перинатальном периоде. В возрасте старше 3 лет остаются в живых единицы. Все дети с синдромом Патау имеют тяжелую умственную отсталость (глубокая идиотия).

**Синдром Эдвардса** получил название по имени английского цитогенетика, впервые описавшего его хромосомную природу в 1960 г. при обследовании ребенка с множественными пороками и аномалиями развития. Оказалось, что причиной синдрома практически во всех случаях является полная трисомия по 18-й хромосоме (рис. X.7), возникающая в результате нерасхождения 18-й пары хромосом во время мейоза.

Частота синдрома среди новорожденных составляет 1 : 7000; девочки болеют примерно в три раза чаще мальчиков. Во время беременности отмечаются слабая двигательная активность плода, мно-

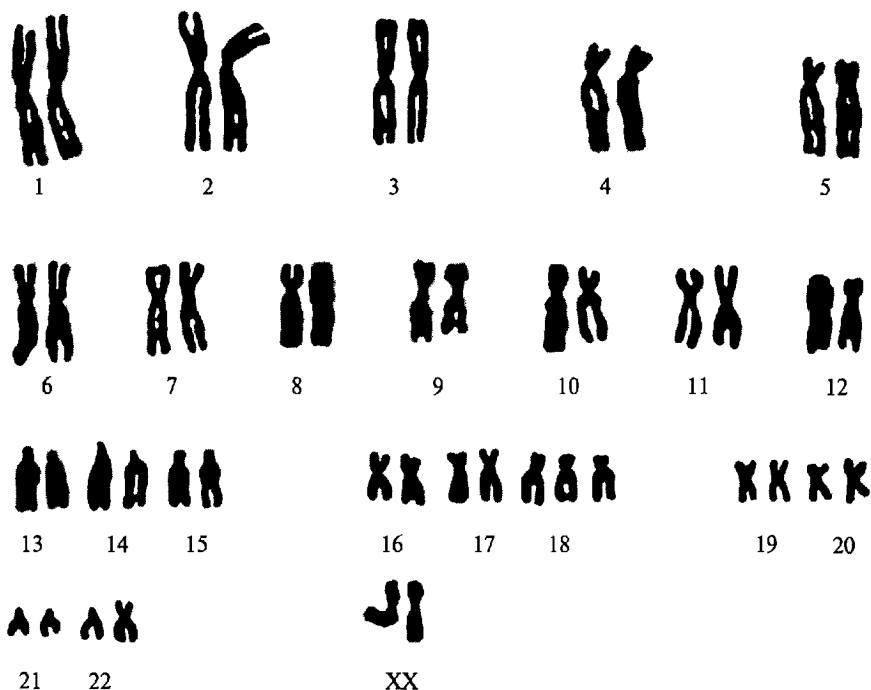


Рис. X.7. Кариотип при синдроме Эдвардса. Простая полная трисомия 18 (47, XX, +18)

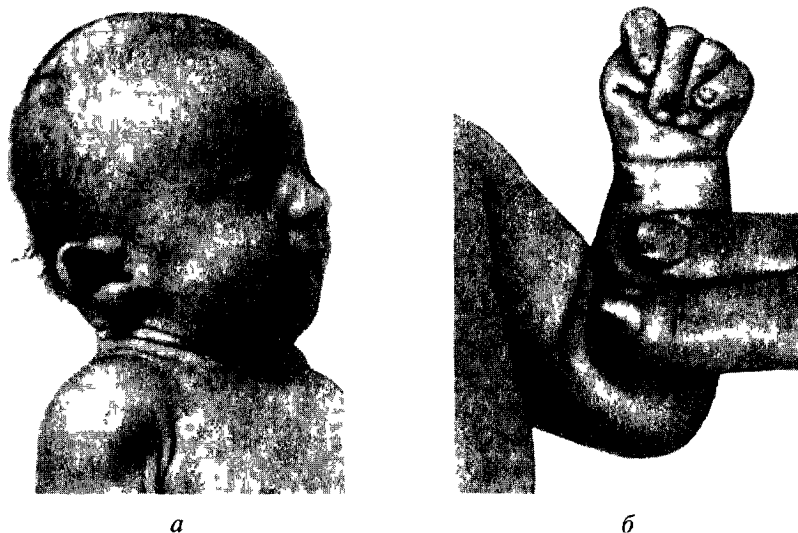


Рис. X.8. Синдром Эдвардса (синдром трисомии хромосомы 18):

*а* — долихоцефалия, низко посаженные деформированные ушные раковины, короткие глазные щели, микростомия, короткая шея, выступающий затылок; *б* — сгибательная деформация пальцев, перекрывание пятым пальцем четвертого, гипоплазия ногтей

говодие. Больные с синдромом Эдвардса рождаются с низкой массой тела (в среднем 2200 г).

Для синдрома Эдвардса характерно сочетание специфических клинических проявлений: долихоцефалия, гипоплазия нижней челюсти и микростомия, узкие и короткие глазные щели, маленькие низко расположенные ушные раковины, характерное сгибательное положение пальцев кисти, выступающий затылок и другие микроаномалии (рис. X.8). При синдроме практически постоянны пороки сердца и крупных сосудов, часты пороки желудочно-кишечного тракта, пороки почек и половых органов.

Продолжительность жизни больных с синдромом Эдвардса резко снижена. На первом году жизни погибают 90 % больных, к 3-летнему возрасту — более 95 %. Причиной смерти являются пороки сердечно-сосудистой системы, кишечника или почек.

Все выжившие больные имеют глубокую степень олигофрении (идиотию).

### X.2.2. Количественные нарушения половых хромосом

Изменение числа половых хромосом может возникать в результате нарушения расхождения как в первом, так и во втором делении мейоза. Нарушение расхождения в первом делении приводит

к образованию аномальных гамет: у женщин — XX и 0 (в последнем случае яйцеклетка не содержит половых хромосом); у мужчин — XY и 0. При слиянии гамет во время оплодотворения возникают количественные нарушения половых хромосом (табл. X.1).

Частота **синдрома трисомии X** (47, XXX) составляет 1:1000—1:2000 новорожденных девочек.

Как правило, физическое и психическое развитие у больных с этим синдромом не имеет отклонений от нормы. Это объясняется тем, что у них активируются две X-хромосомы, а одна продолжает функционировать, как у нормальных женщин. Изменения в кариотипе, как правило, обнаруживаются случайно при обследовании (рис. X.9). Умственное развитие также обычно нормально, иногда на нижних границах нормы. Лишь у некоторых женщин отмечаются нарушения со стороны репродуктивной функции (различные нарушения цикла, вторичная аменорея, ранняя менопауза).

При **тетрасомиях X** отмечаются высокий рост, телосложение по мужскому типу, эпикант, гипертелоризм, уплощенное переносье, высокое небо, аномальный рост зубов, деформированные и аномально расположенные ушные раковины, клинодактилия мизинцев, поперечная ладонная складка. У этих женщин описаны различные нарушения менструального цикла, бесплодие, преждевременный климакс.

Снижение интеллекта от пограничной умственной отсталости до различных степеней олигофрении описано у двух третей больных. Среди женщин с полисомией X увеличена частота психических заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия).

Таблица X.1

**Возможные наборы половых хромосом при нормальном и аномальном течении I мейотического деления гаметогенеза**

Отец \ Мать	Y	X	XY	0
X	XY норма	XX норма	XXY*	X0**
XX	XXY*	XXX трипло X	XXXXY*	XX норма?
0	Y0 леталь	X0 леталь	XY леталь	00 леталь

\* — синдром Клайнфельтера

\*\* — синдром Шерешевского—Тернера

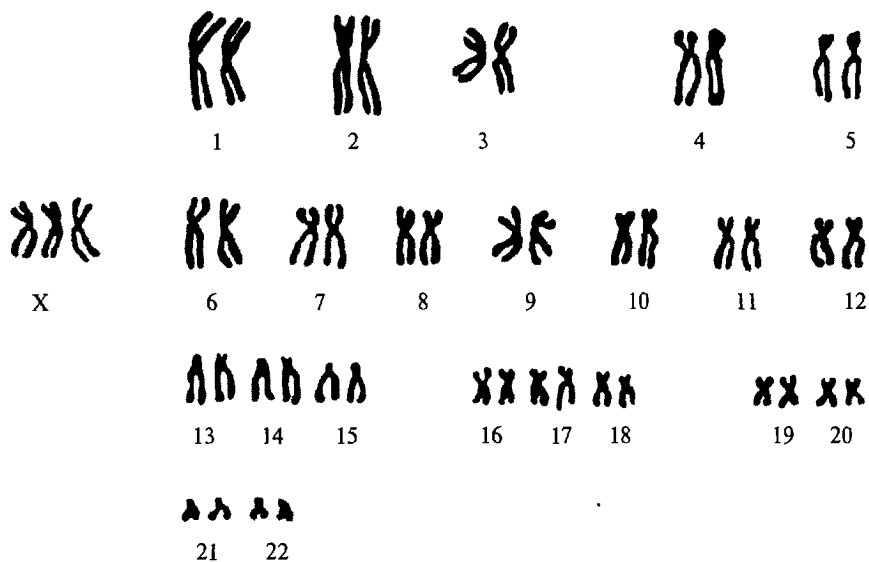


Рис. X.9. Кариотип при синдроме трисомии X (47, XXX)

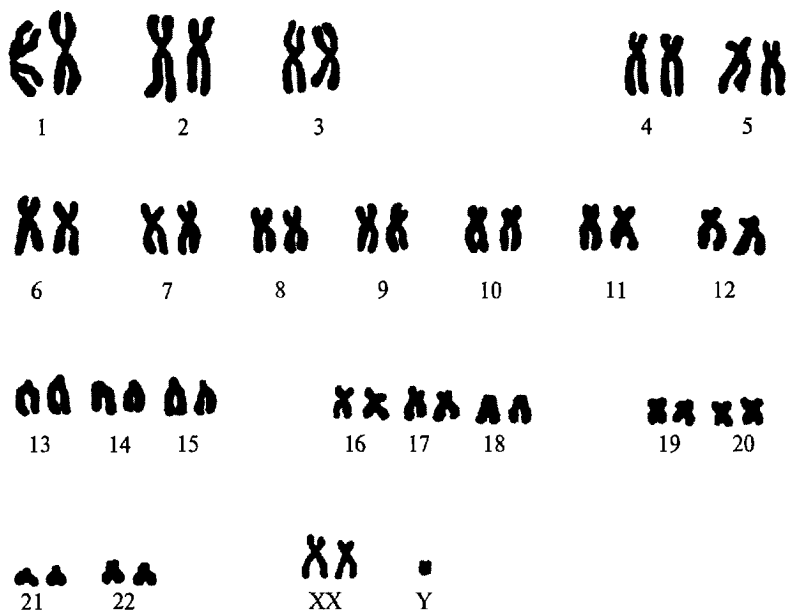


Рис. X.10. Кариотип больного с синдромом Клайнфельтера (47, XXY)

**Синдром Клайнфельтера** получил название по имени ученого, впервые описавшего его в 1942 г. В 1959 г. П. Джекобс и Дж. Стронг подтвердили хромосомную этиологию данного заболевания (47, XXУ) (рис. X.10).

Синдром Клайнфельтера наблюдается у 1 из 500—700 новорожденных мальчиков; у 1—2,5% мужчин, страдающих олигофренией (чаще при неглубоком интеллектуальном снижении); у 10% мужчин, страдающих бесплодием.

В периоде новорожденности заподозрить этот синдром практически невозможно. Основные клинические проявления манифестируют в пубертатном периоде. Классическими проявлениями этого заболевания считаются высокий рост, евнухоидное телосложение, гинекомастия, но все эти симптомы одновременно встречаются лишь в половине случаев. (Более подробно клиническое описание синдрома приведено в гл. XI).

Увеличение числа X-хромосом (48, XXXУ, 49, XXXXУ) в кариотипе ведет к большей степени интеллектуального дефекта и более широкому спектру симптомов у пациентов.

**Синдром дисомии по Y-хромосоме** впервые описали А.А. Сандберг с соавторами в 1961 г., кариотип больных с этим заболеванием — 47, XYУ (рис. X.11).

Частота этого синдрома среди новорожденных мальчиков составляет 1:840 и возрастает до 10% у высокорослых мужчин (выше 200 см).

У большинства больных отмечается ускорение темпов роста в детском возрасте. Средний рост у взрослых мужчин составляет 186 см. В большинстве случаев по физическому и умственному развитию больные не отличаются от нормальных индивидов. Заметных отклонений в половой и в эндокринной сфере нет. В 30—40% случаев отмечаются определенные симптомы — грубые черты лица, выступающие надбровные дуги и переносица, увеличенная нижняя челюсть, высокое нёбо, аномальный рост зубов с дефектами зубной эмали, большие ушные раковины, деформация коленных и локтевых суставов. Интеллект или негрубо снижен, или в норме. Характерны эмоционально-волевые нарушения: агрессивность, взрывчатость, импульсивность. В то же время для этого синдрома характерны подражательность, повышенная внушаемость, причем больные наиболее легко усваивают негативные формы поведения.

Продолжительность жизни у таких больных не отличается от среднепопуляционной.

**Синдром Шерешевского—Тернера**, получивший название по имени двух ученых, впервые был описан в 1925 г. русским врачом Н.А. Шерешевским, а в 1938 г. также клинически, но более полно — Ц. Тернером. Этиология этого заболевания (моносомия по X-хромосоме) была раскрыта Ч. Фордом в 1959 г.

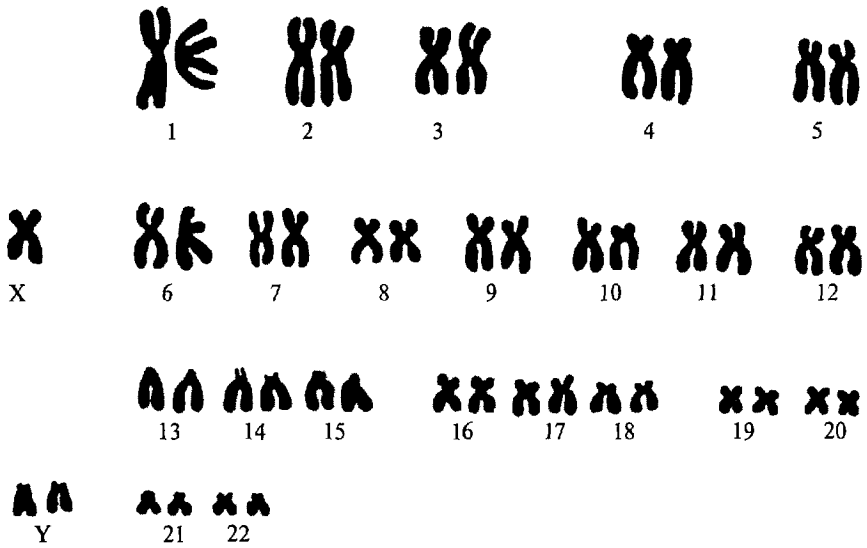


Рис. X.11 Кариотип мужчины с двумя Y-хромосомами (47, XXY)

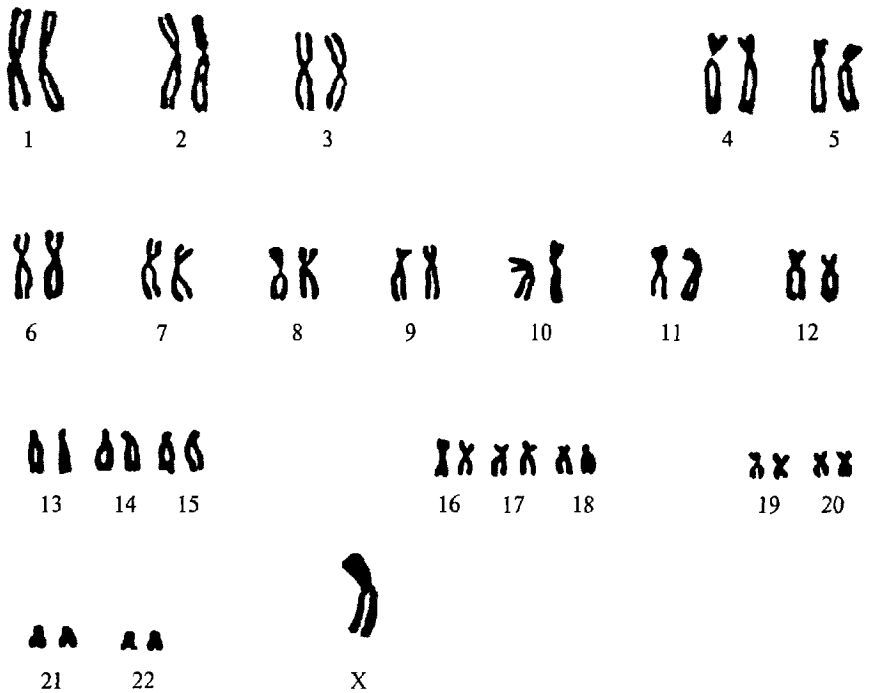


Рис. X.12. Кариотип больной с синдромом Шерешевского—Тернера (45, X0)



Частота этого заболевания составляет 1 : 2000 — 1 : 5000 новорожденных девочек.

Наиболее часто при цитогенетическом исследовании обнаруживается кариотип 45, XO (рис. X.12), однако встречаются другие формы аномалий X-хромосомы (делеции короткого или длинного плеча, изохромосома, а также различные варианты мозаицизма (30—40 %).

Ребенок с синдромом Шерешевского — Тернера рождается только в случае утраты отцовской (импринтированной) X-хромосомы (см. настоящую главу — X.4). При утрате материнской X-хромосомы эмбрион погибает на ранних этапах развития (табл. X.1).

Минимальные диагностические признаки:

- 1) отек кистей и стоп,
- 2) кожная складка на шее,
- 3) низкий рост (у взрослых — не более 150 см),
- 4) врожденный порок сердца,
- 5) первичная аменорея.

При мозаичных формах отмечается стертая клиническая картина. У части больных нормально развиты вторичные половые признаки, имеются менструации. Деторождение у некоторых больных бывает возможным.

### X.2.3. Структурные нарушения аутосом

Выше были описаны синдромы, обусловленные избыточным числом хромосом (трисомии, полисомии) или отсутствием половой хромосомы (моносомии X), т. е. геномными мутациями.

Хромосомные болезни, обусловленные хромосомными мутациями, очень многочисленны. Клинически и цитогенетически идентифицировано более 100 синдромов. В качестве примера приводим один из этих синдромов.

**Синдром «кошачьего крика»** был описан в 1963 г. Дж. Леженом. Частота его среди новорожденных составляет 1 : 45 000, соотношение полов М1 : Ж1,3. Причиной данного заболевания является делеция части короткого плеча 5-й хромосомы (5p-). Показано, что лишь небольшой участок короткого плеча хромосомы-5 ответствен за развитие полного клинического синдрома. Изредка отмечается мозаицизм по делеции или образование кольцевой хромосомы-5.

Наиболее характерным симптомом этого заболевания является специфический плач новорожденных, похожий на кошачий крик. Возникновение специфического крика связано с изменениями гортани — сужением, мягкостью хрящей, отечностью или необычной складчатостью слизистой, уменьшением надгортанника. У этих детей часто выявляются микроцефалия, низко располо-



Рис. X.13. Лицо пятилетнего ребенка с синдромом «кошачьего крика».

Микроцефалия, низко расположенные деформированные ушные раковины, гипертелоризм, косоглазие, эпикант

женные и деформированные ушные раковины, микрогения, лунообразное лицо, гипертелоризм, эпикант, монголоидный разрез глаз, страбизм и мышечная гипотония. Дети резко отстают в физическом и умственном развитии.

Такие диагностические признаки, как «кошачий крик», лунообразное лицо и гипотония мышц, с возрастом исчезают полностью, а микроцефалия, напротив, становится более очевидной, прогрессирует и умственная отсталость (рис. X.13).

Врожденные пороки развития внутренних органов встречаются редко, наиболее часто поражается сердце (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок).

Все больные имеют тяжелую степень умственной отсталости.

Продолжительность жизни у больных с синдромом 5p- значительно выше, чем у пациентов с аутосомными трисомиями.

### Х.3. БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

Возникновение широко распространенных заболеваний, которые вносят наибольший вклад в заболеваемость, инвалидизацию и смертность населения, обусловлено взаимодействием *наследственных факторов* и *разнообразных факторов внешней среды*. Эту нозологически многообразную группу патологий называют **болезнями с наследственным предрасположением или мультифакториальной патологией**.

В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит большое генетическое разнообразие (генетический полиморфизм) популяций человека по ферментам, структурным, транспортным белкам и антигенным системам.

Моногенные признаки дискретны, поскольку мутантные аллели обуславливают различающиеся фенотипы. В этой связи анализ родословных при болезнях с наследственным предрасположением не дает точных диагностических данных.

При болезнях с наследственным предрасположением соотношение здоровых и больных, как правило, не соответствует менделевскому расщеплению, поскольку при возникновении мультифакториальных болезней наличествует действие факторов внешней среды. Разные люди на протяжении жизни подвергаются воздействию различных средовых факторов. Члены одной семьи, находясь на разных производствах, могут подвергаться воздействию различных химических веществ и физических или биологических факторов.

Наследственная предрасположенность к различным заболеваниям может иметь различную генетическую основу. В некоторых случаях наследственная предрасположенность определяется единственным мутантным геном. В других случаях наследственная предрасположенность обусловлена совместным действием нескольких генов. В первом случае говорят о моногенной предрасположенности, во втором случае — о полигенной основе заболевания.

### Х.3.1. Моногенно обусловленная предрасположенность

Для патологического проявления мутантного гена в случае моногенной предрасположенности требуется обязательное действие специфического внешнесредового фактора (рис. X.14, а). Такие воздействия могут быть связаны с физическими, химическими, в том числе лекарственными, препаратами и биологическими факторами.



Рис. X.14. Схема реализации моногенно обусловленной предрасположенности и факторов внешней среды

Без воздействия специфического (разрешающего) фактора даже при наличии в генотипе мутантного гена заболевание не развивается (рис. X.14, б). Если индивид не обладает подобной мутацией, но подвергается влиянию специфического фактора среды, заболевание также не развивается (рис. X.14, в). К настоящему времени известно более 40 генов, мутации которых могут вызывать болезни при действии «проявляющих» факторов среды, специфичных для каждого гена.

### **X.3.2. Полигенно обусловленная предрасположенность**

Полигенная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов. На практике значительные трудности могут вызывать ситуации, когда следует определить, обусловлено ли заболевание только полимерным характером взаимодействия генов или же сочетанием взаимодействия нескольких генов и факторов среды (мультифакториальные заболевания).

Мультифакториальные признаки могут быть прерывными или непрерывными, однако любой подобный признак (болезнь) всегда детерминируется взаимодействием многих генов и факторов внешней среды. Любой из генов, входящих в «комплекс предрасположенности», как правило, оказывает малое, но аддитивное (суммирующееся) влияние на формирование предрасположенности. Для прерывистых мультифакториальных заболеваний, таких, как, например, пороки развития, риск повторного возникновения заболевания в семье, где уже есть больной, гораздо выше общепопуляционного.

#### **Непрерывные мультифакториальные признаки**

Большое количество нормальных и патологических признаков (в том числе болезней) человека являются непрерывными мультифакториальными признаками. Для подобных признаков характерен постепенный плавный переход от минимальных значений признака до его максимальных оценок. По такому признаку, например, как рост, в норме в популяции существует непрерывная изменчивость: есть люди очень низкого роста, есть очень высокие, среднее значение этого показателя близко к 170 см. Распределение по росту соответствует так называемому нормальному («колоколообразная» кривая), при котором большинство индивидов находятся вблизи среднего значения (рис. X.15). Такое распределение значений является характеристикой непрерывного мультифакториально обусловленного признака. Оно характерно для таких признаков, как рост, вес, интеллект, количество лейкоцитов в крови, окраска кожных покровов и т. д.

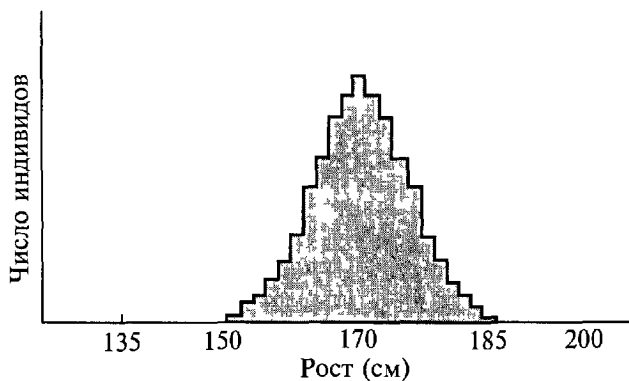


Рис. X.15. Распределение индивидов в популяции по росту

### Прерывистые мультифакториальные признаки

В медицине известен целый ряд аномалий и различных заболеваний, в отношении которых допускают, что они возникают у лиц с мультифакториальным предрасположением, превышающим некоторый порог. Для таких патологических состояний характерны следующие признаки: 1) частота их у близких родственников выше, чем в популяции; 2) чем реже встречается болезнь, тем выше риск заболеть для родственников пробанда; 3) чем сильнее выражено заболевание у пробанда, тем выше риск заболевания для его родственников; 4) если пробанд относится к менее часто поражаемому полу, риск заболевания для родственников будет выше; 5) как правило, в родословных пробандов не наблюдается характерного для моногенных заболеваний распределения больных и здоровых.

В качестве примера прерывистых мультифакториальных заболеваний человека назовем такие врожденные пороки развития, как расщелина губы и неба, врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, пилоростеноз, и такие частые заболевания взрослых, как ревматоидный артрит, язвенная болезнь, шизофрения, эпилепсия, бронхиальная астма

Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний хорошо демонстрируются на примере врожденного порока развития — расщелины губы и неба. Родители ребенка с данным врожденным пороком, как правило, здоровы. Однако рождение больного ребенка свидетельствует, что каждый из них является носителем многих аддитивных (условно аномальных) генов, количество которых все же недостаточно, чтобы сформировался дефект у родителей. Если ребенок случайным образом унаследует критическое число «аномальных» генов, т. е. порог будет превышен, возникает порок развития — расщелина губы.

Предрасположенность (определяемая как генетическими, так и средовыми факторами) в данном случае может соответствовать кривой нормального распределения (рис. X.16). Часть популяции, располагающаяся справа от порогового уровня, соответствует частоте заболевания в популяции, равной для данного порока 0,1%. Для родителей больного ребенка кривая предрасположенности сдвигается вправо. Это означает, что для родственников первой степени родства частота (или риск) заболевания составляет уже 4%. Близость к порогу конкретных индивидов в популяции отражается накоплением у них микропризнаков, или микроформ (таких, например, как расщепление язычка, аномалии зубов и прикуса, асимметрия прикрепления крыльев носа), обнаруживаемых в зоне развития порока.

По поводу любого подобного признака или заболевания можно утверждать, что индивиды, место которых на кривой находится левее линии порога, распределены по отдельным генетическим классам (в зависимости от генетической конституции). Если в классах, расположенных в левой части кривой, болеет очень небольшая доля лиц, то по мере сдвига вправо частота больных увеличивается вплоть до подавляющего большинства в крайней правой части кривой. В медико-биологическом смысле это означает, что при низкой генетической предрасположенности для развития заболевания необходимо очень неблагоприятное сочетание многих средовых факторов. При высокой генетической предрасположенности заболевание способно развиваться без видимых предрасполагающих воздействий среды.

Понимание мультифакториальной природы заболевания позволяет с достаточной определенностью оценивать степень риска его повторного развития в семье, из чего можно исходить при проведении профилактических мероприятий.



Рис. X.16. Распределение предрасположенности к развитию расщелины губы и неба в популяции (1) и у родственников пробанда (2)

## Х.4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С НЕТРАДИЦИОННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ

В практической работе врача-генетика нередко встречаются случаи, когда выявленный характер передачи заболевания не подчиняется законам простого менделевского наследования. Подобные ситуации были рассмотрены в предыдущей главе (Х-сцепленное, голландрическое и митохондриальное наследование).

Развитие и совершенствование молекулярно-генетических методов диагностики привели к открытию новых классов наследственных болезней, причины возникновения которых отличаются от причин моногенных заболеваний и хромосомных синдромов. Среди них выделяются заболевания, связанные со специфичностью родительского происхождения мутаций: геномный импринтинг, однородительская дисомия, динамические мутации, или болезни экспансии, соматические рекомбинация и другие. Вкратце рассмотрим два класса из перечисленных примеров.

### Болезни импринтинга

Недавно эмбриологами и генетиками было показано, что некоторые гены, передаваемые потомству, несут специфический «отпечаток» пола родителя. Это означает, что некоторые отцовские и материнские гены имеют различающиеся эффекты, т. е. проявляются у потомков по-разному. Обнаруженное явление получило название геномного импринтинга, или «хромосомной памяти». Ребенок получает один набор хромосом с отцовским «отпечатком» некоторых генов, другой набор хромосом — с материнским «отпечатком».

При образовании у потомка половых клеток прежний «отпечаток» стирается, гены маркируются в соответствии с полом данного организма. Таким образом, некоторые гены передаются потомкам от одного из родителей в неактивном состоянии. Неактивная копия гена является импринтированной. ?

К настоящему времени у человека обнаружено около 30 генов, которые по-разному экспрессируются (проявляются) на отцовских и материнских хромосомах. По предварительным оценкам, геном человека может содержать до 200 подобных генов.

Классическим примером болезней импринтинга служат наследственные синдромы Прадера — Вилли и Ангельмана, основными клиническими проявлениями которых является умственная отсталость различной степени тяжести в сочетании с тяжелыми неврологическими нарушениями.

Наиболее частой причиной возникновения синдрома Прадера — Вилли и Ангельмана является внутрехромосомная делеция критического региона (q11 — q13) хромосомы 15. Эта делеция обнаружи-

вается у  $2/3$  всех больных. Синдром Прадера — Вилли развивается, когда ребенок наследует делецию, возникшую на отцовской хромосоме 15, а причиной синдрома Ангельмана становится делеция этой же области на материнской хромосоме 15. Таким образом, возникновение этих двух клинически различающихся наследственных синдромов зависит от родительского происхождения хромосомной перестройки.

Подробная клиническая характеристика синдромов приведена в разделе «Умственная отсталость» главы XI.

### Болезни экспансии

Термин «экспансия» означает резкое увеличение числа копий повторяющихся участков молекулы ДНК (повторы) у индивидов в последующих поколениях родословной. Феномен экспансии числа тринуклеотидных повторов (ЦГГ) был впервые обнаружен при молекулярно-генетическом исследовании **синдрома Мартина — Белл**.

Ранее диагноз синдрома Мартина — Белл основывался на данных клинико-генеалогического анализа и результатах цитогенетического исследования клеток больного, выращенных на специальной среде с дефицитом фолиевой кислоты. В случае обнаружения поломок X-хромосомы (ломкой X-хромосомы, сайт Xq27.3) диагноз синдрома не вызывает сомнений. Отсюда и второе название болезни — синдром ломкой X-хромосомы, или FrgX (от англ. fragile — хрупкий, ломкий).

В начале 90-х гг. рядом исследователей было осуществлено секвенирование гена синдрома Мартина — Белл. Полученные результаты показали, что в основе клинических проявлений и цитогенетически выявляемой ломкости X-хромосомы при этом заболевании лежит многократное увеличение числа тринуклеотидных повторов ЦГГ. Оказалось, что у здоровых индивидов число этих повторов в X-хромосоме колеблется от 5 до 50, а увеличение этого числа свыше 200 повторов приводит к феномену ломкой X-хромосомы и клиническому проявлению заболевания. Ситуация, когда число повторов ЦГГ возрастает от 50 до 200, рассматривается как состояние премутации. Все больные с синдромом Мартина — Белл имеют полную мутацию, т. е. число повторов перешло критическую точку. Экспансия тринуклеотидных повторов происходит во время гаметогенеза. Переход от состояния премутации к полной мутации при синдроме Мартина — Белл возможен только при передаче гена от матери, т. е. «утяжеление» аллеля происходит во время овогенеза.

Помимо синдрома Мартина — Белл известны и другие заболевания экспансии тринуклеотидных повторов, в частности такие тяжелые нейродегенеративные заболевания, как миотоническая дистрофия (19q13.3), хорея Гентингтона (4p16.3) и некоторые другие.



## Х.5. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития являются частыми и, как правило, тяжелыми страданиями, занимающими одно из первых мест в структуре детской заболеваемости, перинатальной и ранней детской смертности. Врожденный порок развития (ВПР) — стойкое морфологическое изменение органа, части органа или участка тела, выходящее за пределы нормальных вариаций строения и нарушающее их функцию.

Процессы формирования пороков в эмбриогенезе обозначаются как **тератогенез** (от греч. *teras* (*teratos*) — урод, чудовище). К тератогенам, или тератогенным факторам, относят только те средовые факторы, которые нарушают эмбриональное развитие, воздействуя в течение беременности.

Причины пороков развития различны. ВПР могут возникать как результат мутации, либо как следствие воздействия тератогенных факторов, либо как результат сочетания воздействий на предрасположенный к дефекту организм.

Можно выделить следующие причины пороков.

*Эндогенные (внутренние) факторы.*

*Мутации.*

На их долю приходится более 30 % всех пороков. В зависимости от уровня, на котором произошла мутация, различают:

генные мутации, составляющие около 20 % от всех пороков (например, расщелина губы и нёба как одно из клинических проявлений синдрома Ван дер Вуда);

хромосомные и геномные мутации, составляющие примерно 10 % (например, порок сердца при синдроме Дауна).

*Эндокринные заболевания и метаболические дефекты.*

Эти болезненные отклонения могут приводить к самопроизвольным выкидышам или нарушать морфологическую дифференциацию органов плода. Так, наблюдается возникновение пороков при сахарном диабете, некоторых опухолях, фенилкетонурии, других нарушениях обмена у матери.

*«Перезревание» половых клеток.*

Это явление обусловлено десинхронизацией процессов овуляции и оплодотворения. Возможно перезревание как яйцеклеток, так и сперматозоидов. Как результат — возникновение анеуплоидии, триплоидии.

*Возраст родителей:*

— возраст отца. Установлена зависимость частоты некоторых пороков (например, расщелины губы и нёба) и аутосомно-доминантных наследственных заболеваний (например, ахондроплазии) от возраста отца;

— возраст матери. Пороки дыхательной системы чаще отмечаются у детей, рожденных юными матерями. У матерей старших

возрастных групп увеличена вероятность рождения ребенка с генетическими мутациями.

**Экзогенные (средовые) факторы.** При этом пороки обусловлены действием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод. На долю таких пороков приходится менее 5 %.

**Физические факторы.** Это:

— радиационные, вибрационные, шумовые и температурные воздействия; механические факторы, имеющие сравнительно большее значение;

— амниотические сращения (тяжи Симонара), которые могут приводить к перетяжкам на конечностях, вызывая гипоплазию или ампутацию дистальных отделов;

— маловодие, которое может приводить к развитию пороков конечностей, гипоплазии нижней челюсти и др.;

— крупные миомы матки, препятствующие нормальному развитию эмбриона или плода.

**Химические факторы.** Это:

— некоторые лекарственные вещества: например, при приеме будущей матерью противосудорожного препарата возможно у ребенка возникновение расщелины губы и неба, микроцефалии, гипоплазии ногтей и концевых фаланг пальцев, деформации носа; при приеме талидомида (транквилизатор) — возникновение пороков верхних и нижних конечностей, расщелины губы и неба;

— химические вещества, применяемые в быту или используемые в промышленности. Например, употребление алкоголя беременной женщиной может вызвать развитие алкогольной эмбриофетопатии. Эмбриотоксическими свойствами обладают и многие другие широко применяемые в промышленности соединения: бензин, бензол, фенол, соли тяжелых металлов.

**Биологические факторы.** К ним относятся вирусы. Известны тератогенные эффекты вируса краснухи и цитомегаловирусной инфекции. Так, вирус коревой краснухи вызывает поражение центральной нервной системы, пороки органов зрения и слуха.

**Совместное воздействие генетических и средовых факторов.** Пороки данной природы носят мультифакториальный характер. Доля пороков, вызванных таким факторами, составляет примерно 50 %.

В зависимости от объекта и времени воздействия повреждающих факторов различают:

**гаметопатии** — результат поражения половых клеток, приводящего к нарушению наследственных структур. К гаметопатиям относятся все наследственно обусловленные врожденные пороки, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей больного.

**бластопатии** — результат поражения бластоцисты, т. е. зародыша в период первых 15 дней после оплодотворения (до завершения дифференциации зародышевых листков). Следствием бластопатий являются двойниковые пороки (сросшиеся близнецы), циклопия

(наличие одного или двух слившихся глазных яблок в одной орбите, расположенной по средней линии лица). Часть мозаичных форм хромосомных болезней — также результат blastopatii;

**эмбриопатии** — результат воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-го дня до 8—9-й недели беременности. К этой группе относятся талидомидные, диабетические, алкогольные и некоторые медикаментозные эмбриопатии, а также пороки, обусловленные вирусом краснухи.

**фетопатии** — следствие повреждения плода в период с 9-й недели до момента рождения. Пороки данной группы сравнительно редки, представлены персистированием эмбриональных структур (крипторхизм, открытый Ботталов проток), пренатальной гипоплазией какого-либо органа или всего плода.

В периоде органогенеза существуют предельные временные промежутки, в течение которых воздействие тератогенных факторов может вызвать нарушение правильного формирования органов. Этот промежуток времени называют **тератогенным терминационным периодом** (от лат. terminus — граница, предел). Воздействие повреждающего фактора на плод может привести к развитию порока органа только в том случае, если он действовал до окончания периода формирования органа. Если тератогенный фактор действовал позднее тератогенного терминационного периода, он не может рассматриваться в качестве причины развития порока. Чувствительность закладок различных органов к действию повреждающих факторов различна (рис. X.17). Наиболее рано формируются пороки развития центральной нервной системы и сердца. Следует отметить, что практически врожденные пороки всех органов формируются в первые 7—9 недель внутриутробного развития.

Врожденные пороки развития, возникающие после окончания основного периода органогенеза, проявляются главным образом:

- остановкой в развитии — гипоплазией,
- задержкой перемещения органа (например, крипторхизм),
- вторичными изменениями (например, деформация конечностей при маловодии).

К наиболее частым видам врожденных пороков развития относятся (рис. X.18):

- агенезия — полное врожденное отсутствие органа (например, отсутствие почки, глаза);
- аплазия, гипоплазия — отсутствие или значительное уменьшение размера органа (например, одной почки, селезенки, конечности) при наличии его «сосудистой ножки» и нервов;
- атрезия — полное отсутствие канала или естественного отверстия (например, атрезия наружного слухового прохода, ануса);
- гетеротопия — перемещение клеток, тканей или части органа в другую ткань или орган (например, клеток поджелудочной железы в поперечно-ободочную кишку);

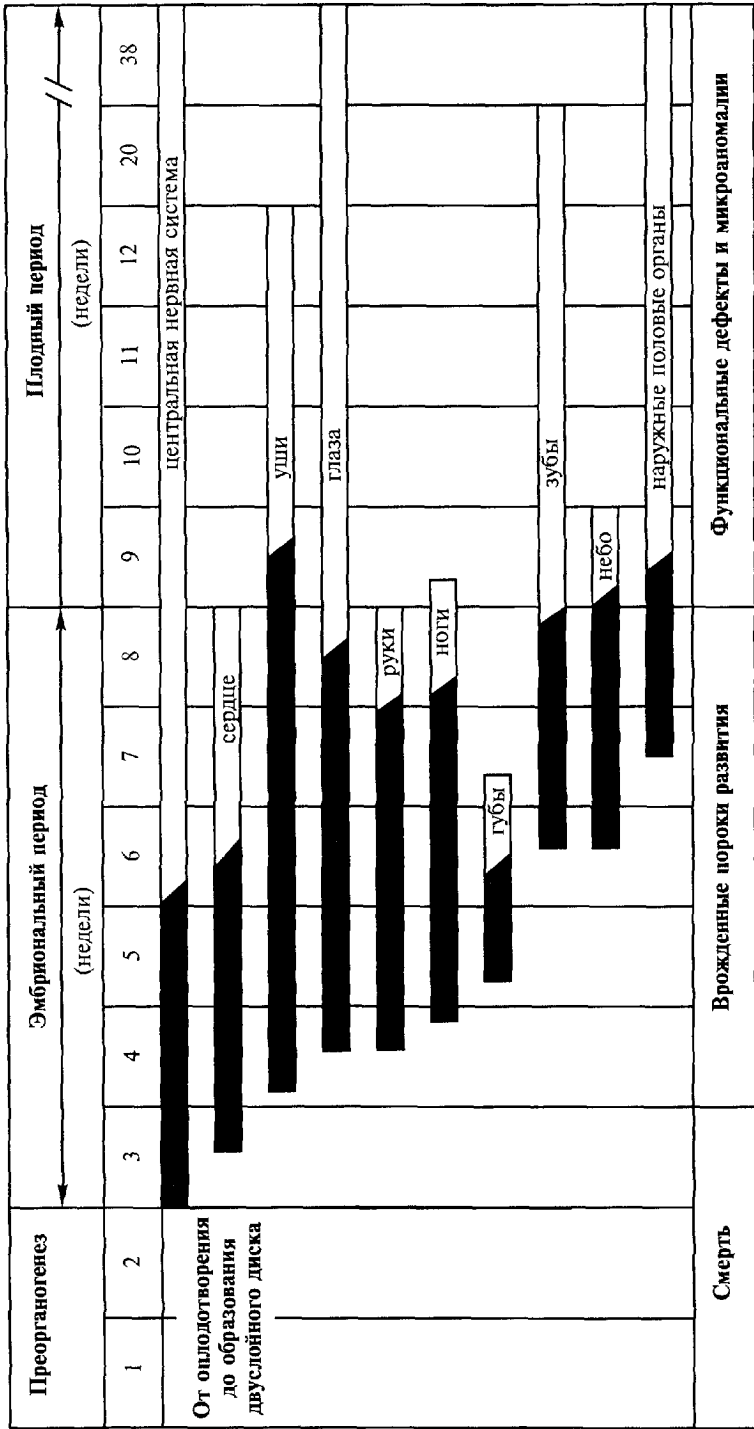


Рис. X.17. Тераогенные терминативные периоды для разных органов человека



Рис. X.18. Наиболее частые виды врожденных пороков развития

– персистирование — сохранение эмбриональных структур, исчезающих в норме к определенному этапу развития (например, открытый артериальный проток у годовалого ребенка);

– стеноз — сужение просвета отверстия или канала (например, клапанного отверстия сердца);

– удвоение (утроение) — увеличение числа органов или его части (например, удвоение матки, мочеточников). Название некоторых пороков, определяющих наличие дополнительных органов, начинается с приставки «поли-» (от греч. poly — много). Например, полидактилия (увеличенное число пальцев);

– эктопия — необычное расположение органа (например, почки в малом тазу, сердца — вне грудной клетки).

Основными механизмами тератогенеза являются изменения размножения, миграции и дифференцировки клеток.

Нарушение размножения может проявляться торможением пролиферативной активности клеток вплоть до полной остановки. Результатом подобных нарушений может быть аплазия или гипоплазия любого органа или его части.

Еще одно следствие нарушения размножения — задержка слияния эмбриональных структур, что, по-видимому, лежит в основе многих дизрафий (в том числе расщелин нёба, губы, спинномозговых и черепно-мозговых грыж).

Другой вид изменения контроля размножения клеток проявляется на тканевом уровне нарушением генетически запрограммированного процесса гибели клеток. Такой механизм лежит в основе персистирования и многих видов атрезий.

В результате нарушения миграции клеток могут развиваться гетеротопии.

Нарушение дифференциации может наступить на любом этапе развития, что повлечет за собой образование массы недифференцированных клеток, агенезию, морфологическую и функциональную незрелость, а также персистирование эмбриональных структур.

## **ГЛАВА XI. НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ УМСТВЕННОГО И ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ**

На протяжении многих десятилетий ведущими факторами в этиологии стойких отклонений в умственном и физическом развитии считались пренатальные вредности, патология родов, травмы, инфекции, интоксикации раннего возраста. Достижения медицинских и биологических наук привели к коренному пересмотру этих представлений. За эти годы открыто много наследственных болезней и синдромов, и сейчас обоснованно считается, что среди стойких нарушений умственного и физического развития часто встречаются наследственно обусловленные формы.

Выявление наследственных форм представляет не только существенный теоретический интерес, но имеет и большую практическую значимость. Если наследственная этиология какого-либо нарушения развития определенно установлена, то это прежде всего позволяет составить более точные и полные представления о его клинической картине (например, о наиболее вероятных осложняющих симптомах и синдромах), о возможных вариантах динамики и прогноза. Такие сведения важны не только для разработки медицинских лечебно-профилактических мероприятий, они могут и должны стать базой для определения стратегии и тактики психолого-педагогической коррекционной работы. Кроме того, появляется возможность разработки научно обоснованных критериев медико-генетического консультирования, планирования семьи.

### **XI.1. УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ**

Умственная отсталость (как синоним часто употребляют термин «Интеллектуальная недостаточность») является понятием не чисто клиническим, но медико-педагогическим. Умственной отсталостью называют стойкое нарушение познавательной деятельности вследствие поражения головного мозга.

Умственная отсталость неоднородна по многим параметрам — по этиологии, клинической картине, динамике, клинико-психологической структуре дефекта и т. д.

Большинство умственно отсталых детей (75—80%) страдают олигофренией. Это группа болезненных состояний, клиническую картину которых характеризуют:

- явления общего (не только интеллектуального или психического) недоразвития;
- преобладание в структуре интеллектуального дефекта недостаточности абстрактного мышления;
- отсутствие прогрессивности, эволютивный характер динамики;
- раннее, до 2—2,5 лет (т. е. в доречевой период), начало.

Деменция возникает в более позднем, чем олигофрения, возрасте, ее причины могут быть самыми разными (экзогенное органическое поражение головного мозга, неблагоприятно протекающие шизофрения и эпилепсия, некоторые наследственные дегенеративные заболевания).

В клинической картине деменции (в отличие от олигофрении) преобладают явления повреждения, нарушения, распада уже сформированных (хотя бы частично) функций, знаки же недоразвития, если и имеют место, то не занимают доминирующего положения в клинической картине. Динамика деменции в отдаленном периоде (наиболее существенном для коррекционной педагогики) может быть самой различной — от эволютивной до выражено прогрессивной.

Вполне понятно, что однозначное разграничение деменции и олигофрении возможно не всегда и особенно трудно в возрасте 2—4 лет, когда знаки недоразвития и повреждения вполне соотносимы по своему вкладу в структуру клинических проявлений. Тем не менее разграничение олигофрении и деменции желательно даже с чисто практических позиций, так как каждый из этих видов умственной отсталости требует особой стратегии коррекционных мероприятий и может различаться по прогнозу.

Как мы уже говорили, на протяжении длительного времени считалось (особенно в отечественной медицине), что рано (до 2—2,5 лет) возникающие непрогрессивные формы умственной отсталости, т. е. олигофрения, — патология главным образом экзогенно обусловленная. В последние 25—30 лет это положение коренным образом пересмотрено, и, по данным как отечественных, так и зарубежных ученых,  $\frac{3}{4}$  случаев умственной отсталости являются генетически обусловленными и лишь  $\frac{1}{4}$  связана с экзогенными причинами.

Следует подчеркнуть, что умственная отсталость при наследственных болезнях является, как правило, одним из симптомов в сложной клинической картине заболевания. Для некоторых наследственных болезней умственная отсталость является облигатным (обязательным) симптомом, а при ряде других наследственных болезней она отмечается не во всех случаях.

В зависимости от характера генетического нарушения различают:

- 1) умственную отсталость при хромосомных болезнях;
- 2) умственную отсталость при моногенных болезнях;
- 3) мультифакториально обусловленную умственную отсталость.

### XI.1.1. Умственная отсталость при хромосомных болезнях

Частота хромосомных болезней среди новорожденных составляет 0,5—0,7%, а среди мертворожденных и детей, умерших до года, — 2,2%. На долю олигофрений, обусловленных различными хромосомными нарушениями, приходится около 10—12% всех случаев умственной отсталости.

Главная клиническая особенность хромосомных болезней — умственная отсталость и множественные пороки развития. Среди детей с множественными пороками развития хромосомные болезни зарегистрированы в 42,6% случаев.

Среди количественных нарушений аутосом самым частым, а потому и наиболее известным является **синдром Дауна**. В настоящее время дети с этой патологией составляют до 10% воспитанников специальных школ VIII вида.

Для больных характерны следующие признаки: брахицефалия, уплощенный затылок, скошенный и узкий лоб, плоское лицо, эпикант, монголоидный разрез глаз, короткий нос, постоянно открытый рот, толстые губы, большой складчатый язык (рис. XI.1). Ушные раковины уменьшены и деформированы. Со стороны костно-мышечной системы характерны низкий рост, короткая шея,



Рис XI 1 Дети с синдромом Дауна



килевидная или воронкообразная деформация грудины, мышечная гипотония (особенно выраженная у маленьких детей), широкие кисти и стопы с короткими пальцами, поперечная ладонная складка, двухфаланговый мизинец. Примерно в 50 % случаев у детей отмечаются различные пороки сердца — дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, аномалии крупных сосудов. Пищеварительный тракт поражается у 15 % больных. Наиболее характерны атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки, несколько реже встречаются атрезии прямой кишки и ануса, а также пищевода. Пороки мочевой системы, хотя и обнаруживаются у 20 % умерших, не имеют какой-либо специфичности (гипоплазия и аплазия почек, кисты, гидронефроз). Все больные с синдромом Дауна страдают интеллектуальной недостаточностью: 5 % — легкой, 75 % — умеренной и выраженной, 20 % — глубокой степени.

Прогноз жизни определяется в основном наличием пороков развития сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Однако на первом году жизни дети с этим синдромом часто погибают от пневмоний и острого лейкоза, что связано с несостоятельностью их иммунной системы. В последние десятилетия в связи с улучшением лечения таких больных отмечается тенденция к увеличению продолжительности их жизни.

В неврологическом статусе наиболее типичны мышечная гипотония, слабость конвергенции глаз, косоглазие, нарушение функций вестибулярного аппарата, вегетативная недостаточность. На электроэнцефалограмме обычно отмечаются неспецифические изменения, указывающие на недоразвитие уровня биоэлектрической активности.

Главной чертой психопатологического статуса является общее психическое недоразвитие. Мышление тугоподвижно, косно, к абстракции дети неспособны. Временные соотношения устанавливаются труднее, чем пространственные. Абстрактным счетом дети с синдромом Дауна если и овладевают, то с большим трудом. Чтение дается легче, чем письмо; многие читают бегло и даже выразительно (подражают модуляциям голоса взрослых). Пересказывают только по вопросам, самостоятельный пересказ вызывает большие затруднения или недоступен.

Речь развивается поздно: первые слова в типичном случае появляются к пяти годам, простые фразы — к восьми. Особенно затруднена активная, спонтанная речевая деятельность. Запас слов беден, по многим причинам (недоразвитие верхней челюсти, макроглоссия, патология зубного ряда и др.) нарушено звукопроизношение.

Эмоции у больных с синдромом Дауна малодифференцированы, дети несамостоятельны, не проявляют инициативы, очень внушаемы, склонны к подражательности, импульсивны, часто проявляют негативизм (особенно ко всему новому) и немотивированное упрямство.

В целом, однако, эмоциональная сфера более сохранна, чем интеллект. Дети с синдромом Дауна хорошо различают отношение к себе окружающих, многие отзывчивы и по-своему заботливы, им свойственно чувство стыда, обиды, смущения, сопереживания.

Различным — как эретичным, так и торпидным — может быть темперамент.

Эретичные дети суетливы, двигательно беспокойны, очень любопытны и во все вмешиваются, общительны, но пуливы, много боятся, прежде всего новизны. В отношениях с другими часто ласковы, охотно беседуют, могут использовать жест. Радостно воспринимают похвалу, ревнивы, требуют к себе внимания и не любят, чтобы его обращали на других. Вместе с тем эти дети бывают раздражительны и злобны, способны исподтишка обидеть слабого. В большинстве случаев все же они дружелюбны и доброжелательны.

Торпидные дети малоподвижны, двигательно неловки, замкнуты, безучастны, при попытке вовлечь в разговор отвечают односложно и часто невпопад («забыл», «не знаю», «не помню» и т. п.). В работу включаются медленно, но если это происходит, работают весьма старательно, усидчивы. Эмоциональные особенности могут быть самыми разными.

Характерны особенности динамики жизненного цикла.

Период созревания проходит с большой задержкой и тотальным недоразвитием (дети начинают фиксировать взгляд в возрасте около одного года, держать голову — примерно в 8 месяцев, сидеть — после года, ходить — в 2—3 года и т. д.), период зрелости короткий (с 17—20 до 30—40 лет), после чего появляются и быстро нарастают признаки старческой инволюции.

Синдрому Дауна уделено большое внимание не только потому, что он встречается чаще, чем другие хромосомные нарушения. Здесь мы видим пример того, как знание клинических особенностей (склонность к подражательности, любопытство, у некоторых — усидчивость, большая сохранность эмоциональной сферы и др.) позволяет выбрать опорные позиции для построения учебно-коррекционного процесса, прогнозировать поведение ученика, учитывая возможные в пубертатном периоде проявления раздражительности, грубости, повышенной сексуальности, неустойчивости настроения в сочетании с некоторым ростом интеллектуального потенциала.

При нарушении числа половых хромосом соматические и психические аномалии отличаются меньшей тяжестью, чем при нарушениях числа аутосом. В этих случаях часто отсутствует или проявляется в легких формах умственная отсталость; пороки развития если и встречаются, то негрубые; вместе с тем нарушения эмоционально-волевой сферы очерчены, как правило, отчетливо и нередко занимают важное (если не ведущее) место в клинической картине.

Примером нарушений в системе половых хромосом является **синдром Шерешевского — Тернера**, или моносомия по X-хромосоме (45, X0).

В периоде новорожденности для больных с синдромом Шерешевского — Тернера характерным признаком является лимфатический отек кистей и стоп, короткая с кожными складками шея (шейный птериgium) (рис. XI.2). В отсутствие этих симптомов диагноз в раннем возрасте затруднителен.

В дальнейшем обращает на себя внимание отставание в росте. В пубертатном периоде именно низкорослость заставляет родителей обратиться к врачу. При осмотре обращает на себя внимание наличие большого числа малых аномалий развития — антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикант, ретрогения, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, шейный кожный птериgium, низкий рост волос на шее, широкая грудная клетка и др.

В пубертатном периоде наблюдается отсутствие формирования вторичных половых признаков (почти нет железистой ткани молочных желез, соски недоразвиты, отсутствует оволосение на лобке и в подмышечных впадинах), первичная аменорея.

Гонады (яичники) больных представлены соединительно-ткаными тяжами без функционирующей ткани яичников. Крайне редко обнаруживаются примордиальные фолликулы. Деторождение у таких больных невозможно.

Из внутренних органов наиболее часто (в 25 % случаев) поражается сердце: чаще это коарктация аорты, реже — персистирование артериального протока и другие пороки. Часто поражаемым органом являются почки. Обычно это подковообразная почка, реже — гипоплазия, пиелозктазия, гидронефроз.

Достаточно часто встречается патология сенсорной сферы: в 22 % — снижение зрения (близорукость), в 52 % — нейросенсорная тугоухость. Умственное недоразвитие (легкой, редко умеренной степени) встречается у 16—25 % больных. Для другой части больных с синдромом Шерешевского — Тернера характерен своеобразный житейский практицизм, подчиняемость, узость интересов, малая продуктивность мышления.



Рис. XI.2. Синдром Шерешевского — Тернера.

Кожные складки на шее, низкий рост, широкая грудная клетка, большое расстояние между сосками

По характеру девочки с синдромом Шерешевского—Тернера благодусны, трудолюбивы, нередко склонны к поучительству и резонерству, любят опекать младших, хлопотать по дому. В пубертатном или препубертатном периоде нередко возникают невротические реакции, связанные с осознанием своей неполноценности, с переживанием дефекта; девочки становятся замкнутыми, раздражительными, часто грубят. Некоторые из нежелательных проявлений могут быть предупреждены и скорректированы своевременным лечением эстрогенами.

**Синдром Клайнфельтера** (кариотип 47, XXУ) встречается только у мальчиков.

В детстве симптоматика носит в основном психопатологический характер. Отклонения в физическом развитии проявляются в препубертате и пубертате. У больных отмечается евнухоидное телосложение, в 25 % случаев — гинекомастия (увеличение грудных желез) и высокий рост (рис. XI.3). Для

больных характерны скудность или отсутствие оволосения на лице, в подмышечных впадинах, на груди, оволосение лобка по женскому типу. Часто обнаруживаются уплощенный затылок, гипертелоризм, эпикант, выступающие надбровные дуги, высокое нёбо, аномальный рост зубов, клинодактилия мизинцев.

Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, размеры полового члена нормальные, яички резко уменьшены в размерах. Именно микроорхидизм является главным клиническим признаком этого синдрома. Объем эякулята снижен, выявляется азооспермия. Мужчины с этим синдромом бесплодны.

Умственная отсталость отмечается в 25—50 % случаев. Степень умственной отсталости колеблется от пограничных состояний до дебильности. В психике обычно на первом плане не нарушения интеллекта, а отклонения в эмоционально-волевой сфере по типу инфантилизма. Больным свойственны неустойчивость внимания, повышенная утомляемость и отвлекаемость, снижение работоспособности, повышенная



Рис. XI.3. Синдром Клайнфельтера

внушаемость, снижение инициативности, неспособность к длительному волевому действию, незрелость суждений. Характерны склонность к резонерству, пустому рассуждательству, карикатурная взрослость речи, почти постоянное недовольство, склонность побрюзжать. Как и в случае синдрома Тернера, в пубертатном возрасте развиваются невротические реакции (чаще всего вследствие осознания своей патологии), носящие выраженный и стойкий (вплоть до патохарактерологических формирований личности) характер. Во внешней картине поведения преобладают гипотимические и депрессивные оттенки настроения, элементы резонерства, раздражительность, навязчивости. Нередко отмечаются искажения в половом развитии (гомосексуализм).

В целом умственная отсталость в сочетании с черепно-лицевыми дизморфиями и пороками развития внутренних органов характерна для клинической картины большинства хромосомных заболеваний, включая количественные и структурные нарушения.

### **XI.1.2. Умственная отсталость при моногенных болезнях**

Моногенные заболевания — это гетерогенная группа состояний, различающихся как по специфичности мутаций, особенностям патогенеза, так и по клинической картине. К группе моногенных заболеваний с умственной отсталостью относятся некоторые наследственные заболевания обмена веществ, болезни соединительной ткани, изолированные формы микроцефалии, гидроцефалии и ряд других заболеваний.

Как было отмечено выше, среди моногенно наследуемых заболеваний многочисленную группу составляют наследственные дефекты обмена, и в частности энзимопатии или ферментопатии. К началу XXI в. известно более 100 энзимопатий, и более чем для 40 из них принципиально разработаны методы медикаментозной терапии или диетолечения. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволяют в большинстве случаев предупредить поражение мозга (и, следовательно, интеллектуальное недоразвитие) на тех этапах его формирования, когда он особенно уязвим. Наследуются энзимопатии чаще всего аутосомно-рецессивно или X-сцепленно рецессивно, их частота варьирует в широких пределах (от 1:1000 до 1:1 000 000).

Центральным патогенетическим звеном энзимопатии является отсутствие или значительное снижение активности того или иного фермента, что блокирует или вызывает существенную недостаточность определенного биохимического процесса. Поскольку большинство ферментных систем многокомпонентны, энзимопатии обычно представлены несколькими генетическими формами. Следует также учесть, что фермент практически всегда вовлечен в

несколько метаболических путей, что делает заболевание полисимптоматическим, поражает несколько систем органов. Соответственно этому изолированные нарушения интеллекта встречаются редко; из других систем особенно часто поражается зрение (при галактоземии, гомоцистинурии, мукополисахаридозах, амавротической идиотии и др.).

Одной из наиболее часто встречающихся (в среднем 1:10 000) и хорошо изученных энзимопатий является **фенилкетонурия** (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Фёллинга). ФКУ обусловлена дефицитом фенилаланингидроксилазы (самого апофермента или коферментной системы — НАДФН и дигидробиоптерина). Фенилаланин при этом не может превращаться в тирозин, его содержание в крови повышается (иногда в 35—40 раз), и он включается в побочный метаболический путь (трансаминирование), превращаясь в токсичные для развивающейся нервной системы фенилпировиноградную, фенилуксусную кислоты и другие фенилкетоновые производные.

Главным следствием токсического действия фенилкетокислот является умственная отсталость (в 65% — глубокая, в 31,8% — умеренная и тяжелая и только в 3,2% — легкая). Фенилпировиноградная кислота выделяется с мочой, придавая ей особый «мышинный» («волчий») запах.

Дефицит тирозина сказывается на образовании пигмента меланина, в меньшей степени страдает обмен тиреоидных гормонов и катехоламинов. В связи с этим у больных с ФКУ кожа депигментирована (или слабо пигментирована), обладает повышенной чувствительностью к ультрафиолету, часто развиваются экземы и дерматиты; волосы светлые и светлый цвет радужной оболочки глаза. Череп (особенно его мозговая часть) недоразвит (вторичная микроцефалия). Характерна специфическая поза: локтевые, тазобедренные и коленные суставы слегка согнуты, туловище наклонено вперед. Патологоанатомически обнаруживается малая масса мозга, дефекты миелинизации в коре больших полушарий (особенно в лобных и височных долях) и других структурах (внутренняя капсула, зрительные проводящие пути), депигментация черной субстанции.

Психопатологически кроме умственной отсталости отмечается недоразвитие речи (ее или совсем нет, или есть отдельные слова, которые больные не соотносят с объектами), резко нарушено понимание речи и звукопроизношение.

Неврологическая симптоматика неспецифична: нередки эпилептиформные припадки, нарушения мышечного тонуса, плохая координация движений, много стереотипии, часты другие знаки экстрапирамидной недостаточности (атетоидные, хореиформные движения).

Поведение больных различно. В одних случаях оно близко к полному (двигательное беспокойство, нецеленаправленные, не-

управляемые перемещения от объекта к объекту, бесцельные манипуляции с предметами и т. д.). В других — дети пассивны, вялы, не обнаруживают чувства привязанности, плохо узнают близких, оживляются главным образом при упоминании о еде.

В нелеченых случаях первые проявления обнаруживаются чаще всего через 2—3 месяца после рождения (редко раньше), и в целом динамика заболевания не укладывается в чисто эволютивные закономерности.

Нарушение интеллектуального развития показано и у некоторых гетерозигот — носителей гена ФКУ. При заведомой подтвержденности факта гетерозиготного носительства у родителей и сибсов больных в 4 % случаях выявлена легкая интеллектуальная недостаточность, а в 6,5 % — нижняя граница нормы по интеллекту с соответствующим невысоким уровнем образования, профессиональной и социальной адаптации.

Начало диетолечения (исключение продуктов, содержащих фенилаланин) в первые недели жизни и проведение его на протяжении 10—12 лет позволяет примерно в 90 % случаях предупредить развитие умственной отсталости; если лечение начинается в старшем возрасте, развитие интеллектуальной несостоятельности предупредить не удастся, но поведение несколько нормализуется, реже встречаются эпилептиформные припадки.

Успешное применение медикаментозных методов и диетотерапии при ФКУ — один из наиболее ярких примеров медицинской коррекции и профилактики отклонений в развитии.

Еще одним примером той же группы расстройств является **гомоцистинурия**, при которой внешний вид больных напоминает синдром Марфана. Частота гомоцистинурии составляет от 1 : 50 000 до 1 : 250 000.

Минимальные диагностические признаки: марфаноидный фенотип, повышение концентрации метионина и гомоцистина в плазме крови в сочетании со снижением того же показателя для цистина, а также повышением экскреции гомоцистина с мочой (гомоцистинурией).

В основе патогенеза гомоцистинурии лежит нарушение обмена серосодержащих аминокислот. В норме одна из таких аминокислот — метионин — через ряд промежуточных стадий (в том числе гомоцистеин и цистатионин) переходит в цистеин.

В настоящее время известно 4 формы гомоцистинурии, и в большинстве случаев отмечается недостаточность фермента цистатионин-бета-синтазы, в результате чего повышается содержание в крови, тканях и моче гомоцистина (производное гомоцистеина), а иногда и метионина. Повышенная концентрация этих естественных для организма веществ вызывает очаговые некрозы в почках, селезенке, слизистой оболочке желудка, сосудах. Повреждения стенок сосудов, а также активизация свертывающей системы крови

усиливают тромбообразование, что проявляется тромбозами коронарных, сонных, почечных артерий, генерализованным венозным тромбозом. Это может приводить к артериальной гипертензии, различным неврологическим нарушениям, ранней смерти.

Характерным для гомоцистинурии является также удлинение трубчатых костей, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз, вальгусная деформация коленных суставов и/или стоп, плоскостопие, изменение формы и расположения зубов, а также остеопороз, склонность к переломам, ограничение подвижности в суставах. У части больных обнаруживается подвывих хрусталика, иногда сопровождающийся миопией, атрофией зрительного нерва, отслойкой сетчатки и глаукомой.

Неврологически выявляются различные знаки очаговой патологии (гемипарезы, гемиплегии, реже судороги), расстройства походки. Эти нарушения часто имеют прогрессирующий характер. Отмечаются также плохая переключаемость внимания, пониженная работоспособность, некритичность к себе и окружающим. Речь представляет собой ограниченный набор коротких аграмматичных фраз, обычны нарушения звукопроизношения, сниженный словарный запас. У подавляющего большинства больных интеллект снижен (IQ от 70 до 30, т.е. от легкой до выраженной интеллектуальной недостаточности).

Сходные, хотя и более полиморфные, клинические проявления характерны для других форм гомоцистинурии, обусловленных нарушением коферментных систем обмена серосодержащих аминокислот. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Ген гомоцистинурии локализован в длинном плече хромосомы 21.

При некоторых заболеваниях (их называют «болезнями накопления») страдают ферменты катаболизма некоторых веществ, в результате чего последние накапливаются в клетках, нарушая всю их жизнедеятельность. Примером могут служить мукополисахаридозы, болезнь Нимана—Пика и др.

Так, при **болезни Нимана—Пика** (наследуется аутосомно-рецессивно, встречается одинаково часто у мальчиков и девочек) обнаруживается дефицит кислой сфингомиелинидазы и нарушается обмен одного из типов липидов — сфингомиелина. Продукты его неполного распада накапливаются в клетках печени, селезенки, головного мозга, лимфатических узлах, лимфоцитах. Выделяют несколько форм заболевания, различающихся клинически (по времени начала, тяжести висцеральных и невропсихических проявлений), и, по-видимому, неидентичных генетически. Общие для всех симптомы — увеличение печени и селезенки, генерализованное увеличение лимфоузлов. При раннем начале заболевания висцеральные признаки быстро нарастают, умственное и физическое развитие грубо задержано, неврологические расстройства быстро прогрессируют, и больные погибают в возрасте 3—5 лет. При юно-



шеской форме помимо висцеральных симптомов наблюдаются знаки поражения нервной системы (судороги, мозжечковые симптомы и др.), но они появляются поздно, развиваются медленно. При висцеральной форме поражение нервной системы не характерно.

К моногенным формам олигофрении относят **истинную микроцефалию и обтурационную гидроцефалию**.

Малые размеры мозга отмечаются не менее чем у 2,5 % детей с интеллектуальной недостаточностью. Причины микроцефалии могут быть различными. 1/10 часть таких случаев не сопряжена с экзогенными поражениями внутриутробного периода и относится к генетически обусловленной «истинной» микроцефалии, которая наследуется аутосомно-рецессивно. У этих больных, как правило, отмечается глубокое общее психическое недоразвитие, а нередко также судорожные припадки, церебральные двигательные расстройства.

Действие рецессивного гена истинной микроцефалии проявляется примерно и у 10 % гетерозиготных носителей, его признаки — уменьшенный размер черепа и легкий интеллектуальный дефект. Некоторыми специалистами высказывается мнение, что до 10 % всех случаев клинически идентифицированной интеллектуальной недостаточности обусловлено гетерозиготностью по гену истинной микроцефалии.

Примерно 1/3 всех случаев врожденных гидроцефалий составляет наследственная обтурационная гидроцефалия. Наследование чаще происходит по X-сцепленному рецессивному типу (т. е. встречается только у мальчиков), однако известны случаи аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного наследования. Вне зависимости от типа наследования основной патогенетический момент — стеноз силвиевого водопровода. Отсутствие нормальных условий для оттока цереброспинальной жидкости из первых трех мозговых желудочков обуславливает прогрессирующую неврологическую симптоматику, и без хирургического устранения дефекта в раннем возрасте прогноз неблагоприятен.

К наследственным заболеваниям с умственной отсталостью относят и **синдром Мартина — Белл** (синдром ломкой X-хромосомы). Синдром наследуется X-сцепленно рецессивно и встречается в основном у мальчиков, хотя выявляется и у 1/3 женщин — носительниц гена. Частота его составляет 1:1250—1:5000 лиц мужского пола. В настоящее время выяснен характер генетических изменений, лежащих в основе этого заболевания. Показано, что клинические проявления синдрома связаны с увеличением числа тринуклеотидных повторов цитозин-гуанин-гуанин на определенном участке длинного плеча X-хромосомы (Xq27.3).

Фенотипически характерны долихоцефальный череп, длинное лицо, большие оттопыренные ушные раковины, выступающий лоб, крупный нос, толстые губы, массивный подбородок (рис. XI.4),



Рис. XI.4. Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина—Белл).

Большие ушные раковины, выступающий лоб, длинный нос, массивный подбородок

макроорхидизм (увеличенные яички), во многих случаях увеличенные кисти и стопы, иногда гинекомастия и ожирение.

Неврологически чаще всего отмечаются мышечная гипотония, явления оральной апраксии, гидроцефалия.

Во всех случаях отмечается умственная отсталость, однако глубина ее различна. Так, для больных мальчиков с синдромом ломкой X-хромосомы умственное недоразвитие может варьировать от умеренной до глубокой (IQ от 70 до 35), в то же время у лиц женского пола с этой патологией отмечается только легкая интеллектуальная недостаточность.

Частой особенностью речи больных является клаттеринг-синдром, при котором отмечается поспешная неразборчивая речь с дизритмией, персеверациями, трудностями подбора слов, расстановки логических ударений.

Нередко отмечается шизофреноподобная симптоматика, а также проявления детского аутизма. Даже в тех случаях, когда в клинической картине ведущим признаком являются интеллектуальные нарушения, некоторые из свойственных аутизму особенностей (сензитивность, высокая пресыщаемость, недостаточные коммуникативные возможности, иногда наличие особых интересов) весьма существенны, и их необходимо учитывать в психолого-педагогической работе. В динамике нередко отмечают тенденцию к снижению интеллектуального уровня, что, однако, требует специального изучения: не исключено, что помимо биологических причин существенны неадекватные методы обучения и воспитания, применяемые на протяжении длительного времени (несколько лет).

*Пример.* В семье первый ребенок — мальчик (на момент обследования в возрасте 18 лет) — страдает синдромом Мартина—Белл. Его интеллект соответствует выраженной умственной отсталости, отмечается аутизм; несмотря на официально признанную необучаемость, в условиях специального учреждения для детей с аутизмом удалось сформировать навыки речи, письма, чтения, бытовые навыки; будучи музыкальным, ребенок овладел элементарными навыками игры на фортепиано. В течение года работал дворником и уборщиком служебных помещений, с работой справлялся удовлетворительно, но требовал постоянного контроля. Уровень его социальной адаптации исключал возможность самостоятельной жизни.

Родители обратились за медико-генетической консультацией в связи с желанием иметь второго ребенка. Были определены вероятность рождения больного ребенка и меры контроля течения беременности. Исследования в ходе последовавшей беременности (плодом мужского пола) дали положительные результаты на наличие синдрома ломкой X-хромосомы, и беременность была прервана; патоморфологические исследования полностью подтвердили правильность пренатальной диагностики.

Третья беременность, которая также протекала под медико-генетическим контролем, завершилась рождением нормальной девочки, и последующий пятилетний катамнез указывает на отсутствие у ребенка существенных отклонений в умственном и физическом развитии.

Среди многообразных форм умственной отсталости моногенной природы выделяют так называемые ксеродермические формы, при которых интеллектуальный дефект сочетается с поражением кожи. Примером этих заболеваний являются нейрофиброматоз и туберозный склероз.

Для **нейрофиброматоза (болезнь Реклингаузена)** характерно наличие множественных опухолей по ходу периферических нервов, опухолей центральной нервной системы, органов зрения, внутренних органов, отмечаются пигментация кожи, кожные невусы, костные аномалии.

Развернутая форма нейрофиброматоза встречается с частотой 1:2500—1:3000 новорожденных, наследуется аутосомно-доминантно со 100 %-й пенетрантностью и вариательной экспрессивностью.

В настоящее время выделяют две формы нейрофиброматоза: классическую периферическую (нейрофиброматоз I), ген которой локализован на 17-й хромосоме, и центральную форму (нейрофиброматоз II), ген которой находится на 22-й хромосоме.

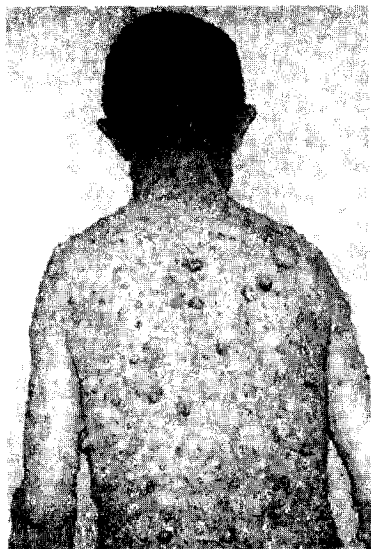
Минимальные диагностические признаки нейрофиброматоза: наличие на коже более 5 пятен «цвета кофе с молоком» диаметром не менее 15 мм; две и более нейрофибромы; глиома зрительного нерва.

Заболевание проявляется с рождения или в первое десятилетие жизни образованием на коже пигментных пятен, размер и число которых постепенно увеличиваются (рис. XI.5, а). Пятна локализуются чаще всего на закрытых участках кожи (на спине и боковых участках туловища, а также в подмышечных и паховых областях). Кожные и подкожные опухоли располагаются по ходу периферических нервов (рис. XI.5, б). Наиболее характерны глиомы зрительного нерва, возможны нейрофибромы на веках, конъюнктиве, роговице глаз, радужке. Если опухоли возникают внутри орбит, то они могут спровоцировать птоз, паралич глазных мышц. Реже возможны скелетные нарушения (кифоз, сколиоз, нарушения трубчатых костей и др.).

Поражения нервной системы разнообразны по спектру, выраженности и динамике, что определяется локализацией и размером новообразований. Одним из проявлений локализации их в цент-



*a*



*б*

Рис. XI.5. Нейрофиброматоз Реклингаузена:

*a* — пигментные пятна на коже ребенка; *б* — кожные опухоли у взрослого больного

ральной нервной системе является снижение интеллекта, нарушение памяти, внимания, иногда судорожный синдром. Эти признаки могут проявляться не у всех больных, начинаются они с незначительных проявлений, но, постепенно нарастая, приводят к расстройствам речи, ослаблению отдельных высших психических функций и, как следствие, к трудностям обучения. С течением времени во многих случаях школьные проблемы нарастают, усугубляются личностными отклонениями и могут приводить к переводу на программы более низкого уровня (и соответственно в специальную (коррекционную) школу VIII вида) и/или индивидуальное обучение.

Характерной особенностью нейрофиброматоза II типа является образование опухолей черепно-мозговых нервов и спинного мозга. В клинической картине на первом плане различные неврологические расстройства, прогрессирующее снижение интеллекта и распад психики в целом. Кожных опухолей и периферических нейрофибром, как правило, нет. Для специальной педагогики этот тип заболевания существенного значения не имеет.

Минимальными диагностическими признаками **туберозного склероза** (болезнь Бурневилля — Прингла) являются ангиофиброма лица, судороги и умственная отсталость.

Частота туберозного склероза при рождении составляет примерно 1 : 10 000, среди всего населения — от 1 : 30 000 до 1 : 100 000.

80 % случаев связаны с мутацией de novo, механизм наследования ауто-сомно-доминантный со 100 %-й пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью.

Проявляется заболевание в возрасте 2—5 лет чаще всего (93 %) судорожными припадками различного типа (большие, малые, салаамовы и др.). Из других неврологических нарушений встречаются гидроцефалия, пирамидные и экстрапирамидные симптомы. В головном мозге — в стенках желудочков, мозжечке, базальных ганглиях обнаруживаются многочисленные кальцификаты. Умственная отсталость обнаруживается примерно в  $\frac{3}{4}$  случаев и может варьировать от легкой до выраженной степени. Различна и ее структура: в одной части случаев преобладают явления недоразвития с сохранением типичной для олигофренического дефекта иерархической структурой, в другой части на первый план выходят процессуальные явления деменции.

Если говорить о поражениях кожи, то это прежде всего (70 % случаев) ангиофиброма щек в виде «бабочки» (красные и розовые папулы), шагреневая кожа, депигментированные пятна, кофейные пятна, подкожные фиброматозные узелки и др. (рис. XI.6). В зрительной системе встречаются опухолевидные изменения сетчатки, иногда глаукома. Значительно чаще, чем в среднем в популяции, встречаются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли различных органов. Течение заболевания прогрессирующее, большинство больных умирают в 20—25 лет.



Рис. XI.6. Туберозный склероз. Поражение кожи щек в виде «бабочки», шагреневые утолщения кожи, пигментированные и депигментированные пятна неправильной формы

### **XI.1.3. Умственная отсталость при дизморфических синдромах**

**Синдром Прадера—Вилли** был выделен в самостоятельное заболевание в 1956 г. Основными клиническими проявлениями синдрома являются мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, уменьшенные размеры кистей и стоп и множественные признаки дисморфогенеза (рис. XI.7).

В настоящее время частота синдрома среди новорожденных оценивается примерно 1:10 000 до 1:20 000; мальчики и девочки бо-

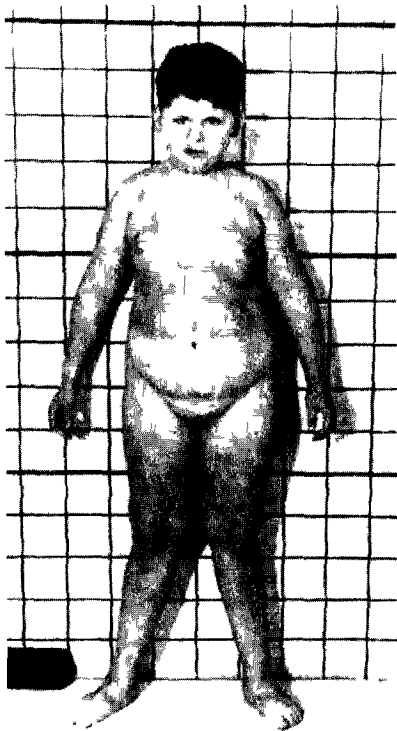


Рис. XI.7. Синдром Прадера—Вилли.

Ожирение, гипогонадизм, маленькие кисти и стопы

леют одинаково часто. Синдром Прадера—Вилли является классическим примером болезней импринтинга (см. гл. X, разд. «Наследственные болезни с нетрадиционным типом наследования»). Генетически синдром гетерогенен, но большая часть случаев связана с наследованием внутриврохромосомной делеции критического региона длинного плеча хромосомы 15(15q11-q13) отцовского происхождения.

В клинических проявлениях можно выделить две фазы. Первая, ранняя фаза включает антенатальный период и первые два года жизни больного и характеризуется слабой подвижностью плода, низким весом при рождении (в среднем составляющим 1900 г), опасностью развития асфиксии в результате глубокой гипотонии. В неонатальном периоде отмечаются гипорефлексия, проблемы, связанные с кормлением (дети плохо сосут из-за слабости сосательного и глотательного рефлексов). Дети почти не совершают

спонтанных движений, грубо отстают в развитии статических и локомоторных функций. В типичных случаях дети с синдромом Прадера—Вилли начинают держать голову не ранее чем в 6 месяцев, сидеть — после года, ходить — на 3—4-м году.

По достижении 1,5—2 лет проявления мышечной гипотонии смягчаются, развивается неконтролируемая полифагия: больные постоянно испытывают чувство голода, могут есть практически непрерывно. Быстро развивается ожирение, масса тела может превышать норму в 2—2,5 раза. Жир откладывается преимущественно на туловище и проксимальных отделах конечностей. У мальчиков отмечается гипоплазия полового члена и мошонки, крипторхизм (неопущение яичек в мошонку), у девочек — гипоплазия половых губ. У большинства женщин — аменорея, в 50 % случаев — гипоплазия матки. Из признаков дисэмбриогенеза у больных наиболее часто регистрируются долихоцефалия, гипертелоризм, эпикант, миндалевидный разрез глазных щелей, «карпий» рот, высокое небо, гипопигментация и аномалии дерматоглифики.

Почти все больные с синдромом Прадера — Вилли — умственно отсталые, но оценки IQ могут колебаться в широком диапазоне (20—90). Часто интеллектуальные трудности представляются более выраженными, чем они есть на самом деле, из-за повышенной пресыщаемости и утомляемости. Если учитывать эти особенности при построении учебного процесса, то можно добиться значительно большего прогресса в сравнении с исходно ожидаемым.

Больные, как правило, добродушны и доброжелательны, безынициативны, часты резкие немотивированные смены настроения. Особенности эмоциональной сферы в ряде случаев приводят к ошибочному диагнозу «аутизм», хотя аутистические черты личности встречаются нередко.

Продолжительность жизни больных в среднем составляет 25—30 лет. Для взрослых больных на фоне умственной отсталости различной степени тяжести характерны эмоциональная неустойчивость, гиперфагия, сниженная познавательная способность и моторная активность.

**Синдром Ангельмана** выделен в самостоятельное заболевание в 1965 г. Первоначальное его название — синдром «счастливой куклы» из-за характерных клинических проявлений: приступы неконтролируемого смеха, резкие судорожные движения рук, необычная походка, хлопанье в ладоши и специфическая гримаса. Название «синдром Ангельмана» он получил в 1982 г. Его частота составляет 1:20 000 новорожденных. Как и синдром Прадера — Вилли, он представляет собой одну из болезней импринтинга (см. гл. X, разд. «Наследственные болезни с нетрадиционным типом наследования»). Его возникновение у ребенка обусловлено наследованием внутривхромосомной делеции критического региона длинного плеча хромосомы 15(15q11-q13) материнского происхождения.

Основными клиническими проявлениями синдрома Ангельмана являются задержка умственного и моторного развития, атаксии, гипотония, гиперкинезия, немотивированный смех. Наиболее частые признаки дизморфогенеза при синдроме Ангельмана — микробрахицефалия, уплощенный затылок, большая нижняя челюсть, макростомия, частое высовывание языка, редкие зубы и гипопигментация кожных покровов и волос (рис. XI.8).

По мере роста ребенка более заметны становятся нарушения речевого развития, постепенно нарастает тяжесть неврологической симптоматики и умственной отсталости, которая достигает в некоторых случаях степени идиотии.

Наиболее характерными признаками **синдрома Вильямса** (синдром «лица эльфа», идиопатической гиперкальциемии) являются необычное лицо, надклапанный стеноз аорты или легочной артерии, повышенное содержание кальция в плазме крови.

Популяционная частота 1:10 000, распределение по полу равномерное. Предполагаемый тип наследования аутосомно-доминант-



Рис XI 8. Синдром Ангельмана у двух братьев.

Микробрахцефалия, большая нижняя челюсть, макростомия, редкие зубы, тонкая верхняя губа, гипопигментация

ный. Для новорожденного характерны малые величины антропометрических показателей (например, масса тела обычно не превышает 2700 г), в дальнейшем развитии всегда отмечается малый рост. Из других особенностей необходимо отметить эпикант, короткий



Рис XI.9. Синдром Вильямса.

Эпикант, открытые вперед ноздри, широкая верхняя челюсть, полные щеки, макростомия

нос с открытыми вперед ноздрями, широкую верхнюю и маленькую нижнюю челюсти, макростомию, полные щеки, оттопыренные уши (рис. XI.9). У всех больных отмечается интеллектуальная недостаточность: чаще всего IQ в пределах 30—50 (что соответствует имбецильности), но возможны и более легкие (на уровне дебильности) случаи. Речь больных с синдромом Вильямса имеет довольно большой словарный запас, больные обычно словоохотливы, говорливы, но речевая продукция, по существу, представляет собой более или менее обширный набор речевых штампов, употребляемых часто невпопад, вне связи с ситуацией. Личностно дети с этим синдромом обычно добродушны, приветливы, послушны, у большинства присутствует хороший музыкальный



слух. Отмечаются разнообразные неврозоподобные расстройства (страхи, навязчивости, энурез и т. п.).

В школьном обучении дети менее успешны, чем это можно было бы предполагать исходя из их личностных особенностей и уровня интеллекта, из-за трудностей организации учебного и трудового процессов, повышенной утомляемости и пресыщаемости.

**Синдром Корнелии де Ланге** встречается с частотой 1: 10 000—30 000 новорожденных. Генетически синдром, по-видимому, гетерогенен. Большинство случаев спорадические, в ряде случаев обнаруживаются микроструктурные хромосомные перестройки, вовлекающие участок длинного плеча хромосомы 3(3q26.3).

Синдром характеризуется микроцефалией (чаще в сочетании с брахицефалией), особенностями лица (сросшиеся брови, длинный фильтр, тонкая загнутая внутрь верхняя губа, вывернутые наружу ноздри), гипертрихозом (рис. XI.10). При рождении масса тела, как правило, в пределах 2100—3200 г, в дальнейшем отмечается отставание в росте.

Характерны особенности строения кисти: 1-й палец расположен проксимально, 2-й палец необычно короткий, мизинец искривлен; иногда отмечается олигодактилия

Для больных с синдромом Корнелии де Ланге характерна интеллектуальная недостаточность. Примерно в 80 % всех случаев синдрома регистрируется умеренная и тяжелая умственная отсталость IQ (30—50), но есть случаи и с более высокими показателями IQ (75—80). Часто обнаруживается склонность к агрессивным формам поведения (особенно к аутоагрессии), стереотипии, иногда наблюдаются судорожные явления.

**Синдром Рубинштейна—Тейби** характеризуется прогрессирующей умственной отсталостью, микроцефалией, широкими концевыми фалангами первых пальцев кистей и стоп, характерным лицом, отставанием в росте (рис. XI.11).

Синдром Рубинштейна—Тейби встречается с частотой 1: 25 000—30 000 новорожденных. Предположительно синдром наследуется аутосомно-доминантно, ген локализован в коротком плече хромосомы 16.



Рис. XI.10. Синдром Корнелии де Ланге.

Синофриз, длинные ресницы, маленький нос с открытыми вперед ноздрями, длинный фильтр, большие промежутки между зубами



*a*



*б*

Рис. XI.11 Синдром Рубинштейна — Тейби

*a* — микроцефалия, брахицефалия, приподнятые брови, антимоңголоидный разрез глазных щелей, тонкая верхняя губа, выражение лица, напоминающее улыбку, *б* — расширение и укорочение концевых фаланг пальцев кистей

Клинически отмечается микроцефалия, брахицефалия, позднее закрытие большого родничка. Характерными особенностями лица являются выступающий лоб, низкий рост волос, приподнятые дугообразные брови, антимоңголоидный разрез глаз, длинные ресницы, умеренная ретрогнатия. Кончик носа загнут книзу, во многих случаях крылья носа гипоплазированы, верхняя губа тонкая. Отмечается своеобразное, напоминающее улыбку выражение лица (см рис. XI.11). Иногда встречается агенезия мозолистого тела. В строении скелета выявляются такие отклонения, как лордоз, кифоз, аномалии ребер, грудины. Пороки развития встречаются и во внутренних органах: дефекты перегородок сердца, аплазия (односторонняя) почек, патология мочеточника, мочевого пузыря.

Умственная отсталость, как правило, глубокая, но известны случаи пограничного снижения интеллекта IQ (70—80). В некоторых случаях больные склонны к агрессивным реакциям, аутоотравматизму, частым аффективным вспышкам. В 25 % случаев встречается судорожный синдром.

#### **XI.1.4. Мультифакториально обусловленная умственная отсталость**

Этот вид умственной отсталости изучен в настоящее время недостаточно. Полагают, что она наследуется на основе аддитивного

(суммарного) действия многих генов (наследственная компонента или предрасположенность) и средовых факторов (ненаследственная компонента), что препятствует нормальному интеллектуальному развитию ребенка. Такая форма, по-видимому, встречается часто. При ней, как правило, не отмечается неврологических нарушений, явных морфологических отклонений, интеллектуальная недостаточность по степени практически всегда легкая и неосложненная по структуре.

Таким образом, наследственно обусловленная умственная отсталость разнообразна по клиническим проявлениям и генетической природе. Экзогенные факторы втрое реже, чем генетические, являются непосредственной причиной нарушений интеллектуального развития, однако они могут стать условием проявления генетической патологии.

## XI.2. ЗАДЕРЖКА ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Задержка психического развития (ЗПР) представляет собой клинически полиморфную форму отклонений в развитии, главной чертой которых является незрелость эмоционально-волевой сферы и познавательной деятельности. Основные характеристики психической деятельности детей с ЗПР определенного возраста близки характеристикам, свойственным детям более раннего, предыдущего возрастного этапа развития.

Этиология ЗПР гетерогенна. Различия в этиопатогенезе ЗПР положены К. С. Лебединской в основу наиболее распространенной в настоящее время классификации. Согласно этой классификации выделяют конституциональную, соматогенную, психогенную и резидуально-органическую формы ЗПР.

Работ, специально посвященных роли генетических факторов в этиологии ЗПР, практически нет, и это не представляется удивительным. Наблюдающиеся при этом отклонении развития симптомов не носят тяжелого, грубого характера, встречаются в самых различных по спектру и степени выраженности сочетаниях и относятся в основном к высшим психическим функциям, механизмы передачи которых из поколения в поколение изучены недостаточно.

Генетические факторы, несомненно, существенны в случае конституциональных форм ЗПР. Подтверждением этого является повторение в ряду поколений особенностей телосложения и характерных (в том числе и для ЗПР) черт личности.

Роль наследственных факторов при соматогенной ЗПР чаще всего определяется основным соматическим заболеванием.

Наибольшую роль генетические факторы играют в этиологии ЗПР резидуально-органического генеза.

### XI.3. РАННИЙ ДЕТСКИЙ АУТИЗМ

При синдроме раннего детского аутизма (РДА) нарушается возможность взаимодействия ребенка с окружающим миром, и прежде всего с другими людьми. Вынужденная самоизоляция приводит к нарушению развития эмоциональной сферы, речи, когнитивных функций, психики в целом. Встречается детский аутизм достаточно часто, 20—25 случаев на 10 000 новорожденных (с учетом легких форм, по последним данным, до 40—45 на 10 000), причем у мальчиков в 4—4,5 раза чаще, чем у девочек. Примерно 70 % аутичных детей имеют умственную отсталость с IQ менее чем 70 и 30 % с IQ менее чем 50. Несмотря на высокую частоту встречаемости умственной отсталости среди детей с аутизмом, тип когнитивного дефекта при аутизме отличается от умственной отсталости у неаутичных индивидов.

Первые признаки аутизма могут проявляться еще в грудном возрасте в виде отсутствия комплекса оживления при контакте с матерью и другими близкими. В старшем возрасте аутизм проявляется в «уходе в себя», в снижении или полном отсутствии контактов с окружающим миром. Ребенок не участвует в беседе, не отвечает на вопросы. Характерна слабость и бедность эмоциональных реакций. Наряду с этим для больных аутизмом характерны повышенная чувствительность к световым, звуковым и другим раздражителям, постоянное чувство страха. Наблюдаются склонность к стереотипным движениям, недостаточность моторики.

Этиология РДА недостаточно ясна, но очевидно, что она гетерогенна. Показано, что определенную роль играют органические поражения головного мозга, но о локализации нарушений говорить в настоящее время сложно. Чаще всего выявляются нарушения корково-подкорковых связей, медиобазальных отделов лобных долей, межполушарного взаимодействия, гипоплазия некоторых отделов червя мозжечка. Роль этой симптоматики в патогенезе аутизма остается неясной, и судить о том, являются ли органические нарушения причиной некоторых случаев аутизма манифестным фактором или осложняющим синдромом, в целом затруднительно.

Вместе с тем следует отметить, что в последние 10—15 лет, по наблюдениям как зарубежных, так и отечественных клиницистов, частота и выраженность знаков органического поражения головного мозга при аутизме нарастает.

Возможно, что некоторую роль играют и психогенные факторы, но, по-видимому, они или являются лишь одним из возможных манифестных влияний, или формируют невротические наложения как при самом аутизме, так и при вторичной аутизации у детей с другими отклонениями в развитии — при сенсорных нарушениях, детском церебральном параличе, некоторых речевых рас-

стройствах (алалия, открытая ринолалия, тяжелые формы заикания), реже при ЗПР.

Общепризнанна роль генетических факторов, и сейчас практически все известные исследователи биологических основ аутизма согласны, что значительная часть случаев РДА (если не все) наследственно обусловлена. На это указывает ряд наблюдений.

Детский аутизм часто сочетается с хромосомными болезнями: описаны случаи аутизма при нарушениях числа хромосом, достаточно часто обнаруживается сочетание РДА с генными болезнями (фенилкетонурия, туберозный склероз, нейрофиброматоз и др.). Особую роль отводят синдрому ломкой X-хромосомы: по данным некоторых исследователей, в среднем из 4—5 мальчиков с аутизмом один страдает синдромом ломкой X-хромосомы (см. выше).

На роль генетических факторов в развитии аутизма указывают и результаты близнецовых исследований. Согласно этим данным, при аутизме отмечаются значительные различия в конкордантности (вероятность появления болезни или признака у одного из членов близнецовой пары при условии наличия этой болезни или признака у второго) по монозиготным (генетически идентичным) и дизиготным (генетически не идентичным) близнецовым парам. Для монозиготных близнецов конкордантность составляет 90—93 %, тогда как для дизиготных — 0—10 %, что указывает на очень большую роль наследственного фактора. Вместе с тем конкордантность у монозиготных близнецов не достигает 100 %, что рассматривается как указание на определенную роль экзогенных факторов и, возможно, на полигенный характер наследования. Важно отметить, что исследования проводились не на контингенте специальных школ для аутичных детей, но охватывали всех близнецов Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии и Исландии.

Механизм наследования заболевания неясен, но он заведомо не моногенный: многочисленные попытки «уложить» практические наблюдения в схему аутосомно-рецессивного, X-сцепленного рецессивного наследования успеха не дали. Наиболее вероятным считается мультифакториальный механизм (т.е. генный комплекс обеспечивает передачу предрасположенности к развитию патологии, но реализуется она лишь при наличии неспецифического экзогенного или эндогенного фактора). Такая точка зрения привлекательна уже тем, что лучше других позволяет объяснить временную и/или содержательную связь с разнообразными экзогенными факторами и исключительно большую клиническую полиморфность синдрома РДА. Последнее особенно интересно, если принять гипотезу В. П. Эфроимсона о том, что клиническое проявление полигенного комплекса может быть обусловлено присутствием хотя бы одного патологического гена, т.е. необязательно наличие всего комплекса или определенной его части. Эта же ги-

потеза позволяет объяснить рост числа больных с аутизмом, не смотря на то что сами больные не оставляют потомства.

Тонкие генетические механизмы наследования РДА мало изучены. В некоторых работах достаточно убедительно показана связь аутистических расстройств с локализованным в коротком плече 11-й хромосомы (11p15.5) геном *c-Harvey-gas* (HRAS), а точнее с частотой встречаемости соотношения его аллелей В3/В3. Авторы обращают внимание на роль *gas*-протеина в процессах роста нервных структур, механизмах нервной передачи, внутриклеточного транспорта и цитоархитектоники центральной нервной системы.

В серии других работ обращается внимание на возможную связь аутизма с микродупликацией гена GABRB3, локализованного в коротком плече 15-й хромосомы (15p+) и действующего, по-видимому, через изменение структуры белка, транспортирующего серотонин.

Таким образом, обе группы работ позволяют выделить гуанинтрифосфатзависимые системы, фактор роста нервов, холинергические системы, симпатическую систему как потенциальные звенья патогенеза РДА, хотя, к сожалению, дать более полную и точную характеристику места и значимости этих систем в патогенезе РДА в настоящее время не представляется возможным. В то же время средства фармакологического воздействия на эти системы (в первую очередь на симпатическую систему и холинергические структуры) хорошо известны, и их использование в клинической практике можно с известной осторожностью отнести к патогенетическим средствам лечения. Более того, внимательный анализ эффекта средств, действующих на те или иные звенья патогенетической цепи, может в принципе дать новую информацию о самом патогенезе аутизма.

#### **XI.4. СТОЙКИЕ НАРУШЕНИЯ СЛУХА**

К стойким нарушениям слуха относят глухоту и тугоухость. При глухоте из-за нарушения нейросенсорных систем (кортиева органа и/или нервного аппарата слухового анализатора) восприятие звучащей речи только на слух оказывается ни при каких условиях невозможным, так как не только существенно повышен порог слухового восприятия, но ограничен и частотный диапазон воспринимаемых звуков (до 3,5—4 кГц и менее). В зависимости от тяжести поражения при таких нарушениях могут восприниматься некоторые неречевые звуки, отдельные фонемы, знакомые слова и даже фразы, но речь в целом оказывается недоступной. Тотальная глухота (когда не воспринимаются никакие звуки) составляет не более 2—3 % от всех случаев этой патологии.

При тугоухости восприятие речи на слух затруднено, но при специальных условиях (усиление звука) возможно, так как укорочение тон-шкалы не затрагивает речевой диапазон частот, хотя порог слухового восприятия повышен на 30—80 дБ.

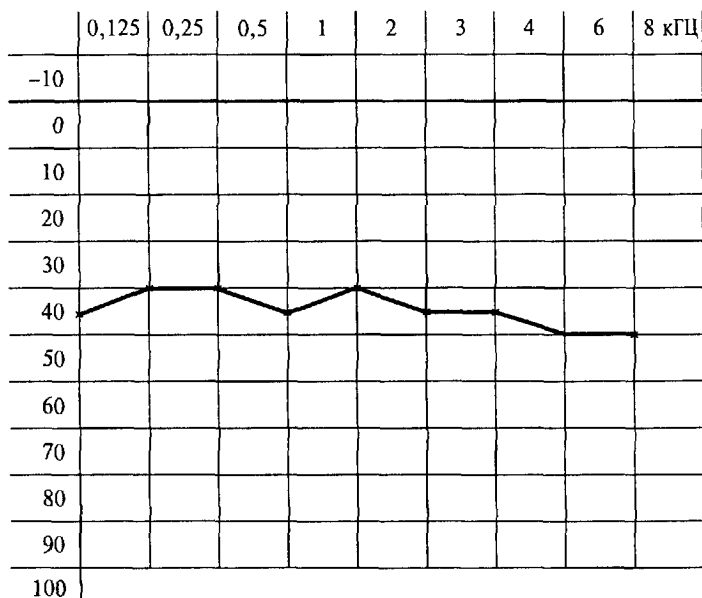
Следует отметить, что если в медицине иногда говорят о «временной глухоте» или «временной тугоухости», то в специальной (коррекционной) педагогике имеются в виду не преходящие, но стойкие, недоступные лечебному воздействию нарушения. Если они развиваются в детском возрасте, то это неизбежно отрицательно сказывается на речевом развитии, на формировании личности и психики в целом. Возникает состояние, включающее не только нарушение слуха, но многочисленные неврологические и психопатологические симптомы (многие из которых доступны коррекции при условии своевременной и адекватной работы).

По данным отечественных авторов, около 60 % всех изолированных нарушений слуха обусловлено генетическими факторами. Наследование чаще всего носит моногенный характер, причем по аутосомно-рецессивному типу наследуется примерно 80 % случаев нейросенсорных нарушений слуха, 19 % — по аутосомно-доминантному типу и 1 % — по X-сцепленному рецессивному типу. При значительной полиморфности аудиометрической картины в первом из упомянутых случаев типично равномерное повышение порога слухового восприятия на 45—50 дБ в пределах всего речевого диапазона частот (рис. XI.12), во втором случае аудиограмма носит нисходящий характер (в низкочастотном участке речевого диапазона слуховой порог повышен на 30—35 дБ, в высокочастотной области (3—5 кГц) — до 80 и более дБ) (рис. XI.13) и в третьем — характерно равномерное снижение до 70—80 и более дБ на протяжении всей тоншкалы (рис. XI.14).

Многие сходные по клиническим проявлениям стойкие нарушения слуха генетически гетерогенны. Так, отосклероз, для которого характерно развивающееся в молодом возрасте прогрессирующее снижение слуха в связи с ограничением подвижности стремечка, сопровождающееся шумом в ушах, иногда головокружением, наследуется в большинстве случаев по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, однако описаны и другие типы наследования.

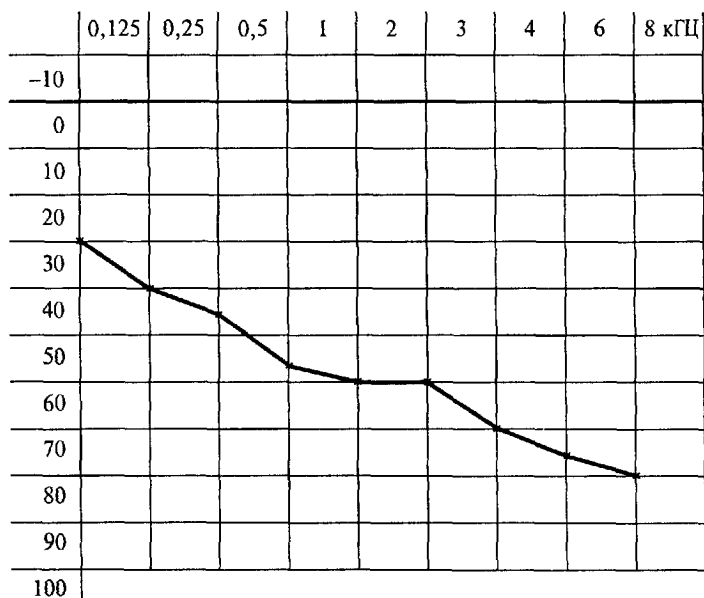
Многочисленные синдромальные формы стойких нарушений слуха Б. В. Конигсмарк и Р. Д. Горлин классифицируют по основному сопутствующему признаку. Они выделили 8 основных групп, в которых стойкие нарушения слуха сочетаются с другими дефектами, такими, как:

1) аномалии наружного уха. Одним из примеров данной группы нарушений является **микротия с атрезией наружного слухового прохода и проводящей тугоухостью** (рис. XI.15). Заболевание проявляется различными деформациями или отсутствием ушной раковины;



Снижение слуха, дБ

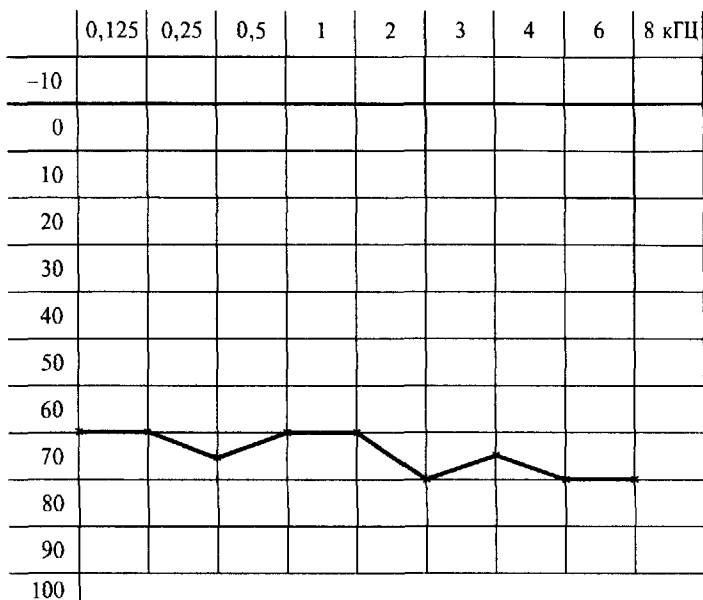
Рис. XI.12. Типичная аудиограмма для моногенной аутосомно-рецессивной тугоухости



Снижение слуха, дБ

Рис. XI.13. Типичная аудиограмма для моногенной аутосомно-доминантной тугоухости





Снижение слуха, дБ

Рис. XI.14. Типичная аудиограмма для моногенной X-сцепленной рецессивной тугоухости

иногда обнаруживается атрезия наружного слухового прохода; снижение слуха чаще по проводящему (кондуктивному) типу, редко — по нейросенсорному; тип наследования — предположительно аутосомно-рецессивный;

2) пороки развития и заболевания органов зрения. Примером может служить **синдром Ушера**, встречающийся у 2,5 % глухих (врожденная нейросенсорная глухота и пигментный ретинит). Типичны врожденная нейросенсорная патология слуха, отсутствие вестибулярных реакций и медленно прогрессирующий пигментный ретинит с началом на 1—2-м десятилетии жизни. Из других глазных симптомов наблюдаются катаракта, дегенерация сетчатки, иногда глаукома. В четверти случаев — умственная отсталость, иногда шизофрения. Наследуется аутосомно-рецессивно;



Рис. XI.15. Синдром микротии с атрезией наружного слухового прохода и проводящей глухотой.

Выраженная деформация ушной раковины



Рис. XI.16. Черепно-лицевой дизостоз Крузона

Гипертелоризм, экзофтальм, расходящееся косоглазие, гипоплазия верхней челюсти



Рис XI.17 Синдром Тричера — Коллинза (нижнечелюстно-лицевой дизостоз)

Антимонголоидный разрез глазных щелей, гипоплазия скуловых костей и орбит, аномалии ушных раковин

3) пороки развития скелета и болезни соединительной ткани. Среди этой группы стойких нарушений слуха можно выделить два характерных заболевания: черепно-лицевой дизостоз, или **синдром Крузона**, и нижнечелюстно-лицевой дизостоз, или **синдром Тричера — Коллинза**. Основными проявлениями синдрома Крузона являются деформации черепа (брахицефалия, оксифефалия), экзофтальм, мелкие орбиты, гипоплазия верхней челюсти (рис. XI.16). Наблюдаются также гипертелоризм, расходящееся косоглазие, нистагм, клювовидный нос, иногда расщелина твердого неба или язычка, двусторонняя атрезия наружного слухового прохода, различные степени снижения слуха, интеллекта, зрения. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Основными клиническими проявлениями синдрома Тричера — Коллинза являются двусторонняя

гипоплазия скуловых костей и орбит, колобома нижних век, антимонголоидный разрез глазных щелей, отсутствие ресниц на нижнем веке, аномалии ушных раковин, проводящая глухота, гипоплазия нижней челюсти (рис XI 17). Тип наследования — аутосомно-доминантный;

4) патология функции почек. Примером может служить **наследственный нефрит с глухотой, или синдром Альпорта**. Заболевание проявляется различными нарушениями функции почек (гематурия, протеинурия и др.), переходящими часто в почечную недостаточность. В 50 % случаев отмечаются нейросенсорные расстройства слуха, начинающиеся с первых лет жизни У 15 % больных выявляется катаракта или другие аномалии глаз. Предполагается генетическая гетерогенность синдрома (6 форм с различными клиническими особенностями и неодинаковыми типами наследования — аутосомно-доминантным, X-сцепленным рецессивным, аутосомно-рецессивным). Синдром Альпорта встречается у 1 % детей с врожденными нарушениями слуха;

5) эндокринная патология. К этой группе заболеваний отнесены устойчивые сочетания наличия зоба с нейросенсорной глухотой. Заболевание носит название **синдрома Пендреда**, который встречается у 10 % больных с врожденной глухотой Для заболевания характерна врожденная нейросенсорная глухота. С 5—8-летнего возраста отмечается увеличение щитовидной железы за счет развития диффузного зоба. В некоторых случаях наблюдается умственная отсталость. Наследуется аутосомно-рецессивно;

6) патология нервной системы, например, синдром атаксии, гипогонадизма, умственной отсталости и нейросенсорная глухота, носящий наименование **синдрома Ричардса — Рандля**. Для больных характерны задержка моторного развития, атаксия, недоразвитие вторичных половых признаков, деформации стоп, когтеобразная деформация кисти, кифосколиоз, атрофия мышц, умственная отсталость. Глухота носит прогрессирующий характер Тип наследования синдрома — аутосомно-рецессивный;

7) патология сердечно-сосудистой системы. У 1,5 % детей с врожденной глухотой выявляется **синдром Жервелла и Ланге-Нильсена**. Для синдрома характерны двусторонняя нейросенсорная глухота, приступы потери сознания, связанные с физической нагрузкой или нервным перевозбуждением. На ЭКГ отмечаются признаки нарушения сердечной проводимости. Более половины больных погибают до 14 лет при явлениях сердечной аритмии. Наследуется аутосомно-рецессивно;

8) поражение кожных покровов и нарушение пигментации. Примером сочетания нейросенсорной глухоты и поражения кожи может служить **синдром множественных лентиго** (рис. XI.18) Помимо этих признаков у больных отмечается отставание в росте, гипертелоризм, аномалии половых органов (крипторхизм, гипоспадия,



Рис XI.18. Синдром множественных лентиго

Множественные мелкие плоские гиперпигментированные элементы на коже

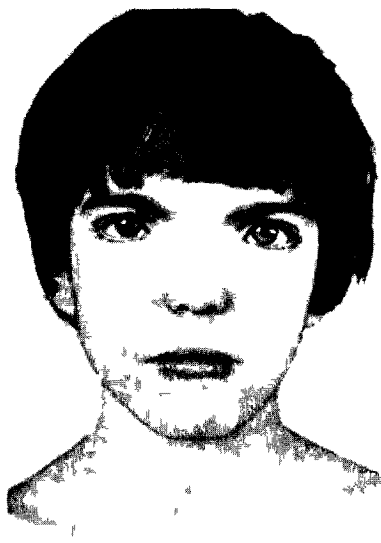


Рис XI.19. Синдром Ваарденбурга

Телекант, широкая переносица, гетерохромия радужки, белая прядь волос

гипогонадизм), стеноз легочной артерии. Тип наследования ауто-сомно-доминантный с высокой пенетрантностью. Другим примером является **синдром Ваарденбурга**, частота которого составляет 1 случай на 4000 новорожденных. Типичные проявления синдрома: частичный альбинизм, белая прядь волос, телекант, широкая выступающая переносица, сросшиеся брови, гетерохромия радужки, пятна депигментации на коже (рис. XI.19). Вследствие гипоплазии кортиева органа развивается нейросенсорная глухота или тяжелая тугоухость. Наследуется синдром Ваарденбурга ауто-сомно-доминантно с неполной пенетрантностью.

## XI.5. СТОЙКИЕ НАРУШЕНИЯ ЗРЕНИЯ

К стойким нарушениям зрения относят слепоту и слабовидение. Слепыми (незрячими) считаются лица с такими нарушениями зрения, при которых зрительные ощущения или полностью отсутствуют, или имеется светоощущение или остаточное зрение (до 0,04 на лучшем видящем глазу с коррекцией очками), а также лица с прогрессирующими заболеваниями и сужением поля зрения (до 10—15%) с остротой зрения до 0,08.

При слабовидении острота зрения на лучше видящем глазу составляет от 0,5 до 0,2 с коррекцией обычными очками. Кроме сниженной остроты зрения, у слабовидящих могут быть отклонения в цветоощущении, периферическом и бинокулярном зрении.

Раннее развитие слепоты или слабовидения вызывает отклонения в двигательной сфере, в нервно-психическом развитии. Многие из этих отклонений достаточно хорошо поддаются коррекционным воздействиям.

По данным отечественных авторов, у 84,5 % учащихся школ для слепых и слабовидящих детей нарушения носят врожденный и, чаще, наследственный характер. Считается, что генетически обусловленные нарушения зрения составляют от 60 до 80 % всех случаев этой патологии, причем на долю аутосомно-рецессивных форм приходится до 80—90 % случаев.

Нередко стойкая офтальмологическая патология является компонентом наследственных синдромов (примерно 16 % случаев наследственной слепоты и слабовидения). Так, например, различные нарушения зрения и аномалии глаз встречаются при **синдроме Ригера**. Основные проявления синдрома — голубые склеры, аниридия, глаукома, микро- или мега-локорнея, различные нарушения радужки, помутнение роговицы, катаракта, косоглазие. Отмечаются широкая переносица, широко поставленные глаза, вывернутая нижняя губа, деформация ушных раковин. Характерна также коническая форма передних зубов и олигодонтия. Тип наследования аутосомно-доминантный.

При **синдроме Альстрема** на первом году жизни появляется нистагм, развиваются воспаление сетчатки и светобоязнь. Наблюдается прогрессирующее снижение центрального и периферического зрения, примерно к 7 годам приводящее к слепоте. Для больных характерно прогрессирующее снижение слуха. С раннего детства отмечается ожирение (рис. XI.20).

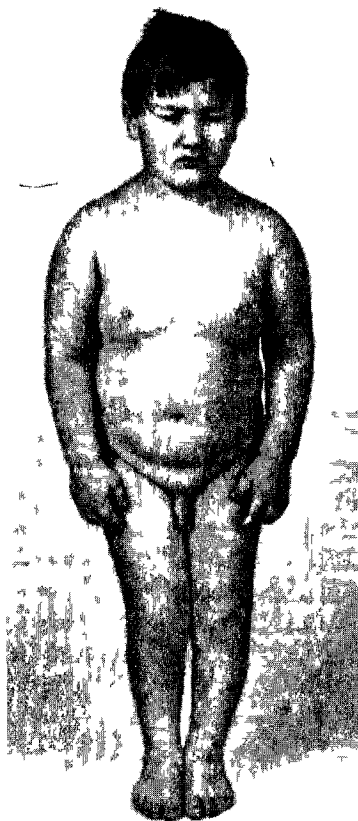


Рис XI 20 Синдром Альстрема

Низкий рост, ожирение, гипоплазия мошонки, глаза закрыты вследствие светобоязни



Рис. XI.21. Синдром Ленца.

Анофтальмия, оттопыренные ушные раковины

После пубертатного периода появляются признаки инсулиннезависимого сахарного диабета и нефропатии, приводящей к почечной недостаточности. Половое развитие внешне нормальное, но при биопсии яичек обнаруживается аплазия герминативных клеток и склероз семенных канальцев. Интеллект обычно сохранен. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Ведущим клиническим проявлением **синдрома Ленца** является, как правило, односторонняя микрофтальмия или анофтальмия (рис. XI.21). Кроме того, характерны аномалии кисти (синдактилия, удвоение больших пальцев и др.), умеренная микроцефалия, деформированные, оттопыренные, низко посаженные ушные раковины. Больные астенического телосложения, с узкими плечами и бедрами. Встре-

чаются пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, почек. Отмечаются также нарушения прикуса и частичная адонтия. Умственное недоразвитие незначительное. Наследуется синдром Ленца Х-сцепленно рецессивно. У гетерозиготных носительниц возможны легкие проявления болезни (аномалии кисти, узкое лицо, аномалии зубов и др.).

**Катаракты врожденные** объединены на основе ведущего признака — помутнения хрусталика. Клиническая картина зависит от интенсивности и локализации помутнения в хрусталике. Около 25% случаев врожденных катаракт составляет полная ядерная катаракта, приводящая к снижению остроты зрения, иногда значительному. Часто приводит к инвалидизации по зрению слоистая катаракта. Она составляет до 40% всех случаев, поражает, как правило, оба глаза, развивается, медленно прогрессируя. Врожденные катаракты со снижением зрения в 30% случаев сопровождаются косоглазием и нистагмом. В 25% случаев односторонняя и в 11% случаев двусторонняя катаракта сочетается с микрофтальмом. Наследуются врожденные катаракты аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно, Х-сцепленно рецессивно.

Нарушения зрения отмечаются также при описанных выше синдромах Ушера, Альпорта, Марфана, Крузона и многих других, а также при различных наследственно обусловленных нарушениях обмена веществ.

## ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

### А

**Аберрация хромосомная** (или хромосомная аномалия) — обобщенное название любого из типов хромосомных мутаций: делеции, транслокаций, инверсий, дупликаций

**Агенезия** — полное врожденное отсутствие органа (например, отсутствие почки, глаза).

**Аллель** — одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов

**Алопеция** (облысение, плешивость) — стойкое или временное, полное или частичное выпадение волос.

**Альфа-фетопротеин (АФП)** — эмбриональный белок, обнаруживаемый в крови плода, новорожденного, беременной женщины, а также в амниотической жидкости.

**Амниоцентез** — прокол амниотического мешка с целью получения амниотической жидкости

**Анафаза** — фаза митотического и мейотического деления ядра.

**Анеуплоидия** — измененный набор хромосом, в котором одна или несколько хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями

**Анотия** — аплазия ушных раковин

**Анофтальмия** — отсутствие одного или обоих глазных яблок.

**Антикодон** — группа из трех оснований, комплементарная кодону в иРНК. Занимает фиксированное положение в молекуле тРНК.

**Антимонголоидный разрез глаз** — разрез глаз с опущенными наружными углами глазных щелей

**Аплазия** (гипоплазия) — отсутствие или значительное уменьшение размера органа (например, одной почки, селезенки, конечности) при наличии его «сосудистой ножки» и нервов.

**Арахнодактилия** — необычно длинные и тонкие пальцы

**Агрезия** — полное отсутствие канала или естественного отверстия

**Аутосома** — любая неполовая хромосома. У человека имеется 22 пары аутосом

### Б

**Бивалент** — пара гомологичных хромосом, объединяющихся в единое образование во время профазы и метафазы I мейотического деления.

**Биопсия хориона** — процедура, осуществляемая на 7—11-й неделе беременности с целью получения клеток для пренатальной диагностики.

**Бластомер** — клетка, образующаяся при первых митотических делениях зиготы.

**Бластопатии** — поражение зародыша в период первых 15 дней после оплодотворения (до завершения дифференциации зародышевых листков).

**Блефарофимоз** — укорочение век по горизонтали, т.е. сужение глазных щелей.

**Брак родственный** — брак индивидов, которые имеют одного или нескольких общих предков в ближайших поколениях.

**Брахидактилия** — укорочение пальцев.

**Брахицефалия** — увеличение поперечного размера головы при относительно уменьшении продольного размера.

## В

**Витилиго** — очаговая депигментация.

**Врожденные болезни** — болезни, имеющиеся при рождении.

## Г

**Гамета** — зрелая половая клетка.

**Гаметопатия** — поражение половых клеток, приводящее к нарушению наследственных структур. К гаметопатиям относятся все наследственно обусловленные врожденные пороки, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей больного.

**Гемангиома** (ангиома) — врожденные доброкачественные сосудистые новообразования.

**Гемизиготность** — состояние организма, при котором какой-то ген представлен в одной хромосоме.

**Ген** — последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена.

**Генная инженерия** — совокупность приемов, методов и технологий получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами и введения их в другие организмы.

**Генная терапия** — введение генетического материала (ДНК или РНК) в клетку, функцию которой он изменяет (или функцию организма).

**Генный продукт** — результат экспрессии гена, т.е. РНК или белок.

**Геном** — полная генетическая система клетки, определяющая характер индивидуального развития организма и наследственную передачу в ряду поколений всех структурных и функциональных признаков. Термин «геном» иногда употребляется для обозначения гаплоидного набора хромосом.

**Генотип** — 1) вся генетическая информация организма; 2) генетическая характеристика организма по одному или нескольким изучаемым локусам.

**Генофонд** — совокупность генов вида или популяции.

**Гетерозигота** — клетка (или организм), содержащая два различных аллеля в одном локусе гомологичных хромосом.



**Гетерозиготный организм** — организм, имеющий две различные формы данного гена (разные аллели) в гомологичных хромосомах.

**Гетеротопия** — перемещение клеток, тканей или части органа в другую ткань или орган.

**Гетерохроматин** — область хромосомы (иногда даже целая хромосома), имеющая плотную компактную структуру в интерфазе и нетранскрибирующаяся в РНК.

**Гетерохромия радужки** — неодинаковое окрашивание различных участков радужки.

**Гибрид** — особь, возникающая в результате скрещивания генетически различных родительских форм.

**Гибридизация** — процесс образования двунитевой структуры в молекулах ДНК за счет комплементарных связей по правилу А-Т, Г-Ц.

**Гибридизация in situ** — гибридизация между денатурированной ДНК клеток на предметном стекле и меченной радиоактивными изотопами или иммунофлуоресцентными соединениями одноцепочечной РНК или ДНК.

**Гипергидроз** — повышенная потливость как проявление избыточной функции потовых желез.

**Гипертелоризм** — увеличенное расстояние между внутренними краями глазниц.

**Гипертелоризм сосков** — увеличенное расстояние между сосками.

**Гипертрихоз** — наличие грубых длинных пигментированных волос на местах, где в норме расположены пушковые волосы.

**Гипоспадия** — нижняя расщелина уретры со смещением наружного отверстия мочеиспускательного канала.

**Гипотелоризм** — уменьшенное расстояние между внутренними краями глазниц.

**Гирсутизм** — избыточное оволосение у девочек по мужскому типу

**Голандрическое наследование** — наследование, сцепленное с Y-хромосомой.

**Голубые склеры** (синие) — голубое окрашивание склер, обусловленное просвечиванием сосудистой оболочки через истонченную склеру.

**Гомозигота** — клетка (или организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

**Гомозиготный организм** — организм, имеющий две идентичные копии данного гена в гомологичных хромосомах.

**Гомологичные хромосомы** — хромосомы, одинаковые по набору составляющих их генов.

**Группа сцепления** — все гены, локализованные в одной хромосоме.

## Д

**Дактилоскопия генная** — выявление вариаций в числе и длине тандемных повторов ДНК.

**Делеция** — тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип геной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК.

**Дистихиазис** — двойной ряд ресниц.

**ДНК-полимераза** — фермент комплементарного синтеза ДНК.

**Долхоцефалия** — преобладание продольных размеров головы над поперечными.

**Доминантный признак** — признак (или соответствующий аллель), проявляющийся у гетерозигот.

**Дрейф генов** — изменение частот генов в ряду поколений, обусловленное случайными событиями в результате ограниченной выборки гамет.

**Дупликация** — тип хромосомной мутации, при которой удвоен какой-либо участок хромосомы; тип генной мутации, при которой удвоен какой-либо участок ДНК.

### З

**Зонд генетический** — короткий отрезок ДНК или РНК известной структуры или функции, меченный каким-либо радиоактивным или флуоресцентным соединением.

### И

**Изменчивость** — различия между индивидами, принадлежащими к одному виду.

**Изохромосома** — аберрантная моноцентрическая хромосома с двумя генетически идентичными плечами.

**Импринтинг геномный** (генный или хромосомный) — механизм, с помощью которого различается активность гомологичных генов (или участков хромосом) у индивида в зависимости от родительского пола.

**Инбредные браки** — браки между кровными родственниками 2-й или далее степени родства.

**Инбридинг** — спаривание особей, состоящих в родстве.

**Инверсия** — тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов в участке хромосомом изменена на обратную; тип генной мутации, при которой в определенном участке ДНК последовательность оснований заменена на обратную.

**Инсерция** — тип генной мутации, при которой имеется вставка отрезка ДНК в структуру гена.

**Интерфаза** — отрезок жизненного цикла клетки между окончанием одного митоза и началом следующего.

**Интрон** — сегмент ДНК в гене, не содержащий информацию о структуре белкового продукта гена; вырезается в процессе сплайсинга при образовании мРНК из первичного РНК-транскрипта.

**Ихтиоз** — «чешуйчатая» кожа, наличие плотных сероватых чешуек на коже, напоминающих рыбью чешую.

### К

**Карнотип** — хромосомный набор клетки или организма.

**Картирование генов** — определение взаимного расположения генов на молекуле ДНК и расстояния между ними.

**Клонирование гена** — получение миллионов идентичных копий определенного участка ДНК с использованием для этих целей микроорганизмов.

**Клинодактилия** — латеральное или медиальное искривление пальца.

**Кодоминантные аллели** — аллели, каждый из которых проявляется в гетерозиготе (например, группа крови АВ).

**Кодон** — это последовательность из трех нуклеотидов в молекуле мРНК, обеспечивающих включение одного аминокислотного остатка в полипептидную цепь, либо сигнал начала или завершения транскрипции или трансляции.

**Коллинеарность** — соответствие последовательности расположения аминокислот в полипептидной цепи порядку кодирующих его кодонов в иРНК.

**Колобома** — отсутствие или секторальный дефект какой-либо структуры, чаще всего глаза, например колобома радужки, колобома хрусталика.

**Компаунд** — организм, гетерозиготный по двум мутантным аллелям одного и того же локуса.

**Конкордантность** — идентичность какого-либо признака у близнецов.

**Коэффициент инбридинга** — вероятность того, что у одного индивида два аллеля в данном локусе происходят от одного предка.

**Кроссинговер** — обмен участками между гомологичными хромосомами в процессе мейоза.

## Л

**Леталь** — мутация, вызывающая гибель клетки или особи до достижения репродуктивного возраста.

**Лизосомные болезни** — группа наследственных болезней, характеризующихся унаследованной недостаточной продукцией лизосомных ферментов.

**Липомы** — подкожные опухолевые образования.

**Локус** — место на хромосоме, занимаемое геном.

## М

**Макроглоссия** — увеличенный язык.

**Макросомия** (гигантизм) — чрезмерно увеличенные размеры тела, когда росто-весовые показатели значительно превышают поло-возрастные нормы.

**Макростомия** — чрезмерно широкая ротовая щель.

**Макротия** — увеличенные ушные раковины.

**Макроцефалия** — увеличенные размеры черепа.

**Маркер** — аллель (или признак), наследование которого прослеживается в потомстве.

**Мейоз** — два последовательных (1-е и 2-е) деления ядра зародышевой (половой) клетки при одном цикле репликации, в результате чего образуются гаплоидные клетки.

**Менделирование** — наследование определенного признака (болезни) в соответствии с законами Г. Менделя.

**Метафаза** — стадия митоза, во время которой спирализованные хромосомы располагаются в экваториальной плоскости клетки.

**Микрогения** — малые размеры нижней челюсти.

**Микрогнатия** — малые размеры верхней челюсти.

**Микрофтальмия** — малые размеры глазного яблока.

**Микроцефалия** — малые размеры головного мозга и мозгового черепа.

**Миксоплазма** — состояние внутриклеточного вещества после слияния содержимого ядра (кариоплазмы) и цитоплазмы.

**Миссенс-мутации** — генные мутации, изменяющие смысл кодона и, следовательно, приводящие к замене одной аминокислоты на другую, которая в белке не может выполнять функции исходной (формально любая замена аминокислоты в белке является результатом миссенс-мутации).

**Митоз** — не прямое деление клетки, в результате которого дочерние клетки приобретают идентичную генетическую информацию.

**Митохондриальное наследование** — наследование признаков, передаваемых через ДНК митохондрий.

**Митохондрия** — органелла клетки, в которой происходит синтез АТФ.

**Множественные аллели** — наличие в популяции (или у вида) более двух аллелей одного и того же локуса.

**Мозанк** — индивид, у которого есть клетки с различными хромосомными наборами.

**Мозаицизм** — наличие у индивида клеток с двумя и более вариантами хромосомных наборов.

**Монголоидный разрез глаз** — разрез глаз с характерно опущенными внутренними углами глазных щелей.

**Моногенный (менделирующий) признак** — наследственный признак (в том числе и болезнь), определяемый одним геном (например, мышечная дистрофия Дюшенна, серповидно-клеточная анемия, муковисцидоз и др.).

**Моносомия** — отсутствие в кариотипе одной хромосомы.

**Морганида** — стандартная единица генетического расстояния на генетической карте. См: сантиморганиды.

**Морфогенетические варианты врожденные** (микроаномалии развития, признаки, или стигмы, дизэмбриогенеза) — отклонения в развитии, выходящие за пределы нормальных вариаций, но не нарушающие функции органа.

**Мультифакториальные болезни** — болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определенных комбинаций аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

**Мутаген** — физический, химический либо биологический агент, увеличивающий частоту возникновения мутаций.

**Мутагенез** — процесс возникновения мутаций.

**Мутант** — организм, несущий мутантный аллель.

**Мутация** — изменение в наследственных структурах (ДНК, гене, хромосоме, геноме).

**Мутация сдвига рамки** — делеции или вставки (инсерция) участков молекулы ДНК, размеры которых не кратны трем основаниям.

«**Мыс вдовы**» — клиновидный рост волос на лбу.

## Н

**Наследственная болезнь** — болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.

**Наследуемость** — часть общей фенотипической изменчивости, обусловленной генетическими факторами.

**Нонсенс-мутации** — генные мутации, приводящие к образованию кодона-терминатора вместо смыслового кодона.

**Норма реакции** — диапазон изменчивости фенотипов при одном и том же генотипе в различных условиях среды.

**Носитель** — индивид, имеющий одну копию гена, который обуславливает рецессивную болезнь, и одну копию нормального аллеля.

## О

**Олигодактилия** — отсутствие одного или более пальцев.

**Олигозонд** — короткий участок ДНК, гибридизация с которым выявляет замену отдельных пар оснований.

**Онкогены** — гены, кодирующие белки, способные вызывать злокачественную трансформацию клеток.

## П

**Пенетрантность** — частота проявления фенотипа (признака или болезни), детерминированного доминантным аллелем или рецессивным аллелем, но в гомозиготном состоянии.

**Пероксисомные болезни** — наследственные болезни обмена веществ, обусловленные нарушением биогенеза или функции пероксисом.

**Персистирование** — сохранение эмбриональных структур, исчезающих в норме к определенному этапу развития.

**Пилонидальная ямка** — канал, выстланный многослойным плоским эпителием, открывающийся в межягодичной складке у копчика.

**Плейотропность** — влияние одного гена на развитие двух или более фенотипических признаков.

**Полигенные признаки** — признаки, обусловленные многими генами, каждый из которых оказывает лишь небольшое влияние на степень экспрессии данного признака.

**Полидактилия** — увеличение количества пальцев на кистях и/или стопах.

**Полиморфизм** — наличие нескольких, четко различающихся фенотипов в пределах единой популяции.

**Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ)** — наличие участков ДНК разной длины после обработки ДНК определенной рестриктазой.

**Полиплоид** — клетка (ткань или организм), имеющая три или более хромосомных наборов.

**Половые хромосомы** — хромосомы, определяющие пол индивида (у человека — X- и Y-хромосомы).

**Популяция** — группа свободно скрещивающихся особей одного вида, существующая в определенном пространстве и времени.

**Преаурикулярные папилломы** — фрагменты наружного уха, расположенные впереди ушной раковины.

**Преаурикулярные фистулы** — слепо оканчивающиеся ходы, наружное отверстие которых расположено у основания восходящей части завитка ушной раковины, впереди козелка или мочки.

**Предрасположенность генетическая** — комбинация аллелей разных локусов, предрасполагающих к более раннему возникновению заболеваний под влиянием факторов окружающей среды и более тяжелому их течению.

**Пренатальная диагностика** — диагностика наследственных болезней или других нарушений в период внутриутробного развития.

**Пробанд** — лицо, с которого начинается сбор родословной.

**Прогения** — выступание нижней челюсти вперед по сравнению с верхней.

**Прогерия** — преждевременное старение организма.

**Прогнатия** — выступание верхней челюсти вперед по сравнению с нижней.

**Просеивающие программы** — см. **Скрининг**.

**Профаза** — первая стадия митоза.

**Птеригиум** — крыловидные складки кожи.

**Птоз** — опущение века.

## Р

**Рекомбинантная ДНК** — молекула ДНК, «собранная» в пробирке при использовании сегментов ДНК из двух различных источников.

**Рекомбинация** — образование новых комбинаций генов в ходе мейоза в результате случайного расщепления аллельных пар и кроссинговера.

**Рестриктазы** — ферменты, разрезающие ДНК в строго определенных участках.

**Рецессивный** — признак или соответствующий аллель, который проявляется только в гомозиготном состоянии.

**Рибосома** — небольшие внутриклеточные частицы, состоящие из рРНК и белка, на которых происходит синтез полипептидных цепей.

**Родословная** — схема, показывающая родство между членами одной семьи в ряду поколений.

## С

**Саитиморганида** — расстояние между двумя генами, частота кроссинговера между которыми составляет 1 %.

**Сибсы** — братья и сестры.

**Синдактилия** — полное или частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы.

**Синофриз** — сросшиеся брови.

**Скрининг** (просеивание) — обследование больших групп людей на выявление каких-либо состояний (болезней или носительства) с целью активной профилактики тяжелых форм болезней; предположительное выявление не диагностированной ранее болезни с помощью простых методов, дающих быстрый ответ.

**Сплайсинг** — процесс удаления интронов и объединения экзонов в зрелую мРНК.

**Стеноз** — сужение просвета отверстия или канала.

**Стопа «качалка»** — плоско-выпуклая подошвенная поверхность стопы с выступающей кзади пяткой.

**Страбизм** — косоглазие.

**Сцепление генов** — совместная передача генов (признаков).

## Т

**Телеангиэктазия** — локальное чрезмерное расширение капилляров и мелких сосудов.

**Телекант** — латеральное смещение внутренних углов глазных щелей при нормально расположенных орбитах глазных яблок.

**Теломеры** — концевые участки хромосом.

**Тельца Барра** — половой хроматин.

**Тетраплоид** — клетка или организм с четырьмя наборами хромосом.

**Трансгенез** — процедура (или процесс) передачи дополнительной чужеродной генетической информации в организм, клетку.

**Транскрипция** — считывание наследственной информации при экспрессии гена, т.е. синтез иРНК на матрице ДНК.

**Транслокация** — перенос части хромосомы, как правило, на негомологичную хромосому.

**Трансляция** — передача наследственной информации; синтез белковой молекулы или перевод последовательности оснований мРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепи.

**Триплоид** — клетка или организм с тремя гаплоидными наборами хромосом.

**Трисомия** — наличие добавочной хромосомы в кариотипе диплоидного организма; вид полисомии, при котором имеются три гомологичные хромосомы (индивид с трисомией называется трисомиком).

## У

**Уздечка языка короткая** — прикрепление уздечки в области кончика языка или ее укорочение, приводящее к ограничению подвижности языка.

## Ф

**Фенокопия** — признак, развивающийся под действием средовых факторов, не являющийся наследственно обусловленным, но копирующий его.

**Фенотип** — наблюдаемые признаки, проявляющиеся в результате действия генов в определенных условиях среды.

**Фетопатия** — следствие повреждения плода в период с 9-й недели беременности до момента рождения.

**Фетоскопия** — процедура, позволяющая обследовать плод в матке при помощи волоконно-оптической техники.

**Фетотерапия** (плодная терапия; пренатальная терапия) — лечение плода до рождения.

**Фильтр** — расстояние от нижне носовой точки до красной каймы верхней губы.

**Фокомелия** — отсутствие или значительное недоразвитие проксимальных отделов конечностей, вследствие чего нормально развитые стопы и/или кисти кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу.

## Х

**Хроматида** — две дочерние нити удвоившейся хромосомы, соединенные центромерой.

**Хромосома** — нуклеопротеидные нитевидные структуры клеточного ядра, содержащие наследственную информацию.

**Хромосомная мутация** (или аберрация) — изменение в структуре хромосом.

**Хромосомный набор** — совокупность хромосом в ядре нормальной гаметы или зиготы.

**Х-сцепленное наследование** — тип наследования признаков, гены которых локализованы в Х-хромосоме.

## Ц

**Центромера** — гетерохроматиновый участок хромосомы, являющийся местом прикрепления «веретена деления».

**Циклопия** — наличие единственной орбиты, располагающейся по средней линии в области лба, содержащей одно или два глазных яблока.

## Э

**Экзон** — отдельный фрагмент прерывистого гена, сохраняющийся в зрелой РНК.

**Экзофтальм** — смещение глазного яблока вперед за пределы глазницы. Глазная щель при этом расширена.

**Экспрессивность** — степень фенотипической выраженности (проявления) генетически детерминированного признака.

**Экспрессия гена** — активизация транскрипции гена, в процессе которой на ДНК образуется мРНК.

**Эктопия** — смещение органа или расположение его в необычном месте.

**Эмбиопатия** — результат воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-го дня до 8—9-й недели беременности.

**Эпикант** — вертикальная кожная складка у внутреннего угла глазной щели.

**Эписпадия** — верхняя расщелина уретры, часто сопровождающаяся искривлением полового члена.

**Эпистаз** — неаллельное доминирование.

**Эуплоидия** — наличие у индивида полных наборов хромосом.

**Эухроматин** — генетически активные участки хромосом.



## ЛИТЕРАТУРА

- Асанов А. Ю., Демикова Н. С., Морозов С. А.* Основы генетики: Материалы к изучению курса. — М., 1992.
- Асанов А. Ю., Жученко Н. А.* Клиническая диагностика врожденных пороков развития: Метод. пособие / Под ред. Н. П. Бочкова. — М., 2001.
- Бадалян Л. О.* Детская неврология. — М., 1990.
- Бочков Н. П.* Клиническая генетика: Учебник. — М., 2002.
- Бочков Н. П., Асанов А. Ю., Жученко Н. А. и др.* Медицинская генетика: Учебник / Под ред. Н. П. Бочкова. — М., 2001.
- Дж. Симпсон и др.* Генетика в акушерстве и гинекологии. — М., 1985.
- Грин Н., Стаут У., Тейлор Т.* Биология: В 3 т. — М., 1988.
- Горбунова В. Н.* Молекулярные основы медицинской генетики. — СПб., 1999.
- Кемп П., Армс К.* Введение в биологию. — М., 1988.
- Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е., Блинникова О. Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М., 1996.
- Маринчева Г. С., Гаврилов В. И.* Умственная отсталость при наследственных болезнях. — М., 1988.
- Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей / Под ред. П. А. Темина и Л. З. Казанцевой. — М., 2001.
- Причины возникновения и пути профилактики аномалий развития у детей: Сборник научных трудов / Под ред. Т. А. Власовой, М. Г. Блюминой, К. С. Лебединской. — М., 1985.
- Пузырев В. П., Степанов А. В.* Патологическая анатомия генома человека. — Новосибирск, 1997.
- Специальная педагогика / Под ред. Н. М. Назаровой. — М., 2000.
- Тератология человека / И. А. Кириллова и др.; Под ред. Г. И. Лазюка. — М., 1991.
- Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека: В 3 т. — М., 1989.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	3
От авторов .....	5
Введение .....	7
<b>Глава I. Биологические основы наследственности человека</b> .....	12
I.1. Клеточная теория .....	12
I.2. Строение животной клетки. Основные органеллы и их функции .....	15
I.3. Яйцеклетка и сперматозоид .....	18
I.4. Гаметогенез .....	21
I.5. Оплодотворение и ранние стадии эмбрионального развития человека .....	24
I.6. Процессы подготовки репродуктивной системы женского организма к оплодотворению и беременности .....	27
<b>Глава II. Цитологические основы наследственности</b> .....	31
II.1. Деление клеток — механизм преемственности наследственных свойств .....	31
II.2. Клеточный цикл и его периоды .....	31
II.3. Митоз — деление соматической клетки .....	33
II.4. Мейоз — деление созревания половых клеток .....	35
<b>Глава III. Хромосомы: Строение и функции. Хромосомная теория наследственности</b> .....	39
III.1. Видимое строение хромосом и их морфология .....	40
III.2. Классификация и тонкая структура хромосомы .....	41
III.3. Хромосомная теория наследственности .....	49
III.3.1. Сцепление генов .....	49
III.3.2. Хромосомные карты .....	50
<b>Глава IV. Молекулярные основы наследственности</b> .....	54
IV.1. Доказательства генетической роли нуклеиновой кислоты .....	54
IV.2. Химическое строение нуклеиновых кислот .....	57
IV.2.1. Строение ДНК .....	60
IV.2.2. Строение и функции РНК .....	62
IV.3. Сохранение информации от поколения к поколению .....	63
IV.4. Трансляция .....	67

IV.5. Генетический код .....	68
IV.6. Гены и их организация .....	70
IV.6.1. Классификация генов .....	70
IV.7. Гены и белки .....	72
IV.7.1. Белки .....	72
IV.7.2. Схема синтеза белка .....	72
IV.7.3. Химическая структура белков .....	74
<b>Глава V. Менделевская генетика .....</b>	<b>78</b>
V.1. Гибридологический метод Г. Менделя .....	79
V.2. Моногибридное скрещивание .....	80
V.3. Типы межallelных взаимодействий .....	83
V.4. Наследование групп крови системы АВ0 .....	84
V.5. Полигибридные скрещивания .....	86
V.6. Взаимодействие генов .....	89
<b>Глава VI. Наследственность и изменчивость .....</b>	<b>93</b>
VI.1. Типы изменчивости .....	93
VI.1.1. Ненаследственная изменчивость .....	94
VI.1.2. Наследственная изменчивость .....	95
VI.2. Мутагены .....	97
VI.3. Типы мутаций .....	98
VI.3.1. Генные мутации .....	99
VI.3.2. Геномные и хромосомные мутации .....	101
VI.3.3. Наследственная патология как результат наследственной изменчивости .....	104
<b>Глава VII. Наследственная патология .....</b>	<b>108</b>
VII.1. Соотношение генетических факторов и условий внешней среды в развитии патологии .....	108
VII.2. Классификация наследственной патологии .....	110
VII.3. Особенности патогенеза наследственной патологии .....	112
VII.3.1. Особенности патогенеза моногенных болезней .....	113
VII.3.2. Особенности патогенеза хромосомных болезней .....	114
<b>Глава VIII. Общая характеристика наследственных болезней .....</b>	<b>116</b>
VIII.1. Особенности клинических проявлений наследственных болезней .....	116
VIII.1.1. Сроки манифестации наследственных болезней .....	116
VIII.1.2. Прогрессиентность и хронический характер наследственных болезней .....	118
VIII.1.3. Вовлеченность многих органов и систем в патологический процесс при наследственных заболеваниях .....	118
VIII.1.4. Семейный характер наследственных заболеваний .....	119
VIII.1.5. Специфические симптомы наследственных болезней .....	119
VIII.1.6. «Резистентность» наследственных болезней к наиболее распространенным методам терапии ....	120

VIII.2. Клинический полиморфизм наследственных заболеваний ...	120
VIII.3. Генетическая гетерогенность .....	121
<b>Глава IX. Клинико-генеалогический анализ как метод изучения наследственности человека .....</b>	<b>123</b>
IX.1. Задачи метода .....	123
IX.2. Составление родословной .....	124
IX.3. Генетический анализ родословной .....	129
IX.4. Критерии наследования моногенных заболеваний .....	130
IX.4.1. Ауtosомно-доминантный тип наследования заболевания .....	130
IX.4.2. Ауtosомно-рецессивный тип наследования заболевания .....	133
IX.4.3. X-сцепленное наследование .....	136
IX.4.4. Y-сцепленное, или голландрическое, наследование ...	140
IX.4.5. Митохондриальная, или цитоплазматическая, наследственность .....	140
<b>Глава X. Наследственные болезни .....</b>	<b>142</b>
X.1. Генные болезни .....	142
X.1.1. Ауtosомно-доминантные заболевания .....	142
X.1.2. Ауtosомно-рецессивные заболевания .....	144
X.1.3. X-сцепленные рецессивные заболевания .....	146
X.2. Хромосомные болезни .....	147
X.2.1. Количественные нарушения ауtosом .....	147
X.2.2. Количественные нарушения половых хромосом .....	152
X.2.3. Структурные нарушения ауtosом .....	157
X.3. Болезни с наследственным предрасположением .....	158
X.3.1. Моногенно обусловленная предрасположенность .....	159
X.3.2. Полигенно обусловленная предрасположенность .....	160
X.4. Наследственные болезни с нетрадиционным типом наследования .....	163
X.5. Врожденные пороки развития .....	165
<b>Глава XI. Наследственно обусловленные формы нарушений умственного и физического развития .....</b>	<b>170</b>
XI.1. Умственная отсталость .....	170
XI.1.1. Умственная отсталость при хромосомных болезнях ...	172
XI.1.2. Умственная отсталость при моногенных болезнях ....	177
XI.1.3. Умственная отсталость при дизморфических синдромах .....	185
XI.1.4. Мультифакториально обусловленная умственная отсталость .....	190
XI.2. Задержка психического развития .....	191
XI.3. Ранний детский аутизм .....	192
XI.4. Стойкие нарушения слуха .....	194
XI.5. Стойкие нарушения зрения .....	200
Терминологический словарь .....	203
Литература .....	213

*Учебное издание*

**Асанов Алий Юрьевич,  
Демикова Наталья Сергеевна,  
Морозов Сергей Алексеевич**

**Основы генетики  
и наследственные нарушения развития у детей**

**Учебное пособие**

Редактор *У. Г. Макухина*  
Ответственный редактор *С. А. Шаренкова*  
Технический редактор *О. С. Александрова*  
Компьютерная верстка: *О. В. Лихутьева, В. П. Якимочкин*  
Корректоры *В. И. Петрова, Т. Г. Дмитриева*

Качество печати соответствует качеству  
предоставленных издательством диапозитивов.

Изд. № А-407. Подписано в печать 15.01.2003. Формат 60×90/16.  
Гарнитура «Таймс». Бумага тип. № 2. Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,0.  
Тираж 20 000 экз. (1-й завод 1 — 8000 экз.) Заказ № 2504.

Лицензия ИД № 02025 от 13.06.2000. Издательский центр «Академия».  
Санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.99.02.953.Д.002682.05.01 от 18.05.2001.  
117342, Москва, ул. Бултерова, 17-Б, к. 223. Тел./факс: (095)330-1092, 334-8337.

Отпечатано на Саратовском полиграфическом комбинате.  
410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 59.